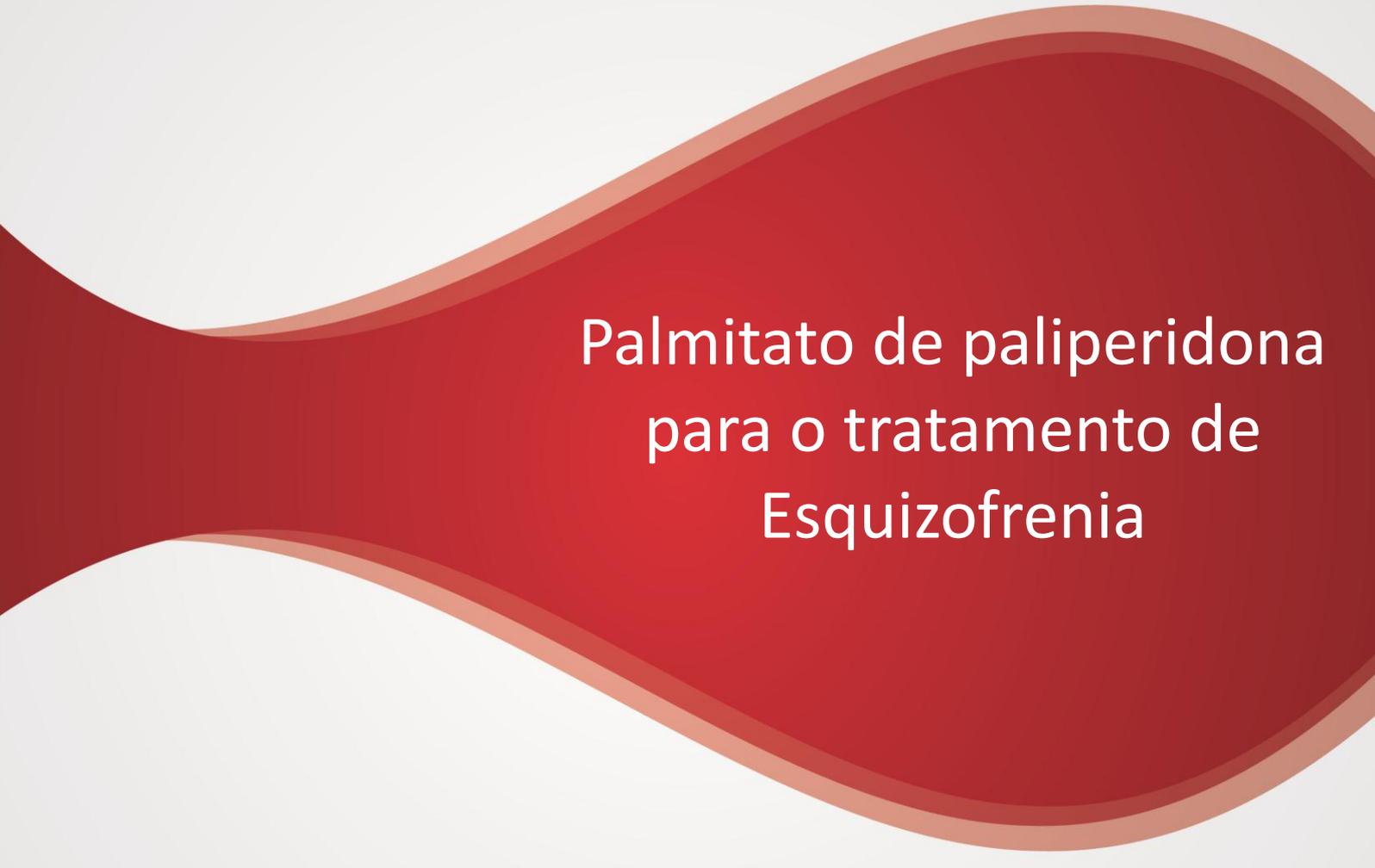


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS



Palmitato de paliperidona para o tratamento de Esquizofrenia

Abril de 2013

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de pareceres conclusivos para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todos os pareceres conclusivos emitidos pelo Plenário são submetidos à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	A DOENÇA	5
2.	A TECNOLOGIA	7
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	8
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	16
5.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	20
6.	CONCLUSÃO	21
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	22
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	23
9.	DELIBERAÇÃO FINAL	24
10.	DECISÃO	24
11.	REFERÊNCIAS	25

1. A DOENÇA

Esquizofrenia é uma síndrome caracterizada por uma variedade de problemas comportamentais, emocionais e cognitivos. Os sintomas da esquizofrenia são classificados em positivos e negativos. Os sintomas positivos são relacionados a distorções das funções sensoriais, incluindo alucinações (geralmente auditivas), ilusões, fala desorganizada ou desordem do pensamento e comportamento desorganizado, bizarro ou catatônico. Os sintomas negativos são relacionados à inibição das funções afetivas e psicomotoras e incluem: apatia emocional, isolamento social, comportamento anormalmente desinteressado, falta de motivação e perda do prazer.^{1,2}

A etiologia da esquizofrenia ainda não é compreendida. O curso da doença é variável e é influenciado pelo ambiente psicossocial do indivíduo. A esquizofrenia pode apresentar períodos de remissão e de recaídas, sendo uma doença crônica e progressiva.^{1,2}

A prevalência da esquizofrenia é estimada em 0,2% a 1% da população geral e aparentemente é um pouco mais comum nos homens.^{1,3} Os homens costumam apresentar maior probabilidade de desenvolver sintomas negativos permanentes do que as mulheres.⁴ Seu início pode ocorrer em qualquer idade, mas costuma ser raro antes da puberdade e ocorre mais frequentemente no final da adolescência e no início dos 20 anos.¹ A esquizofrenia é responsável por 25% das internações psiquiátricas.³

O controle da esquizofrenia envolve vários cuidados com o objetivo de suprir todas as necessidades clínicas, emocionais e sociais do indivíduo.¹ O tratamento farmacológico da esquizofrenia é realizado com drogas antipsicóticas. Os antipsicóticos convencionais, ou típicos, atualmente disponíveis no SUS são o haloperidol (oral e injetável de longa ação), clorpromazina e tioridazina³. A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A^{a,3}.

Entretanto, todos os medicamentos antipsicóticos são associados a eventos adversos que variam de acordo com o indivíduo e com o tipo de medicamento. Esses eventos incluem sintomas extrapiramidais (como parkinsonismo, distonia aguda, acatisia e discinesia tardia), efeitos autônomos (como visão borrada, aumento da pressão intra-ocular, olhos e boca secos, constipação e retenção

^a Escala BPRS-A = Brief Psychiatric Rating Scale – Anchored = Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica – Versão Ancorada. Escala de avaliação dos sintomas da esquizofrenia, onde cada um dos 18 itens recebe pontuação 1 a 7, de acordo com a gravidade.

urinária), aumento dos níveis de prolactina, convulsões, sedação, disfunção sexual e ganho de peso.¹

Em torno de 20 a 25% dos pacientes esquizofrênicos tratados com os antipsicóticos convencionais não demonstram resposta satisfatória⁴, mesmo quando combinados a outras formas de tratamento psicológico e social, sendo refratários ou resistentes ao tratamento. Este grupo de pacientes apresenta alta taxa de morbimortalidade, além de elevado custo social e familiar.³ Além disso, esses medicamentos também possuem efeito limitado nos sintomas negativos e são associados a uma variedade de eventos adversos, que influenciam negativamente a adesão ao tratamento.⁴ As taxas de não adesão ao tratamento ficam em torno de 50% em um ano^{5,6,7}.

Diante das limitações aos antipsicóticos convencionais, ou típicos, foram desenvolvidos os novos antipsicóticos ou antipsicóticos atípicos, que focam em produzir alívio de ambos os sintomas positivos e negativos através de efeitos simultâneos nos níveis de dopamina e serotonina no Sistema Nervoso Central. Estes medicamentos apresentam menor probabilidade do que os típicos em induzir sintomas extrapiramidais agudos.⁸

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da Esquizofrenia Refratária atualmente vigente (2002), os antipsicóticos atípicos são a segunda linha de tratamento, sendo indicados quando os medicamentos de primeira linha (antipsicóticos típicos), não fazem mais efeito ou são intolerados. Dentre os antipsicóticos atípicos disponíveis no SUS estão clozapina em comprimidos de 25 e 100 mg; olanzapina em comprimidos de 5 e 10 mg; quetiapina em comprimidos de 25, 100 e 200 mg; risperidona em comprimidos de 1 e 2 mg; e ziprasidona em cápsulas de 40 e 80 mg³.

No entanto, este protocolo está sendo atualizado⁹. Nele, todos os antipsicóticos foram considerados semelhantes em termos de eficácia, por isso, não há ordem de preferência para a escolha do antipsicótico a ser utilizado (haloperidol, clorpromazina, risperidona, quetiapina, ziprasidona ou olanzapina), com exceção à clozapina, que deve ser utilizada após refratariedade a pelo menos 2 medicamentos. O uso do decanoato de haloperidol (injetável de deposição) é indicado em pacientes com impossibilidade de adequada adesão ao uso oral de qualquer um dos medicamentos acima.

O palmitato de paliperidona, metabólito ativo da risperidona, é um novo antipsicótico atípico injetável de liberação prolongada.

2. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: palmitato de paliperidona.

Nome comercial: Invega® Sustenna™.

Fabricante: Janssen-Cilag Farmacêutica.

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento da esquizofrenia e prevenção da recorrência dos sintomas da esquizofrenia.

Indicação proposta para incorporação: tratamento da esquizofrenia e para a prevenção da recorrência dos sintomas da esquizofrenia. A população alvo é composta por pacientes adultos com esquizofrenia que falharam a medicamento típico, seguido de risperidona e clozapina, conforme o PCDT atualmente vigente no SUS. Foram considerados elegíveis para o tratamento com palmitato de paliperidona aqueles pacientes que apresentam dificuldades de adesão à terapia antipsicótica oral com medicamentos atípicos disponíveis no SUS (olanzapina, quetiapina e ziprasidona).

Posologia / tempo de tratamento: A dose inicial recomendada é de 150mg eq.^b no primeiro dia de tratamento e 100mg eq. uma semana depois. A dose mensal subsequente recomendada é de 75mg eq. O medicamento é comercializado na forma de seringa preenchida, em dose única, para administração via intramuscular. Para os pacientes que nunca tomaram a paliperidona oral ou a risperidona oral ou injetável, recomenda-se **estabelecer a tolerabilidade** com a paliperidona oral ou a risperidona oral antes de iniciar o tratamento com palmitato de paliperidona.

Tempo de tratamento: uso crônico.

Apresentações disponíveis e preço CMED:

APRESENTAÇÃO	PF ICMS 18%
75 mg	R\$ 842,52
100 mg e 150mg	R\$ 1.035,41

Preço proposto para incorporação:

^b As doses de palmitato de paliperidona podem ser expressadas ambos em termos de miligrama equivalente (mg eq.) da fração do princípio ativo paliperidona, ou em miligramas de palmitato de paliperidona. As doses de paliperidona expressadas em 50mg eq. e 100mg eq., equivalem a 78 e 156mg de palmitato de paliperidona, respectivamente.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para incorporação*
75 mg	R\$ 413,60
100 mg e 150mg	R\$ 508,29

*desoneração de ICMS e PIS/COFINS, CAP (21,87%) e desconto de 8% oferecido pelo demandante

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade conhecida à paliperidona ou a qualquer dos componentes da formulação. Como a paliperidona é um metabólito ativo da risperidona, é também contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à risperidona.

Eventos adversos: insônia, cefaleia, aumento de peso, reação no local da injeção, agitação, sonolência. Acatisia, náusea, obstipação, tontura, tremores, vômitos, infecção das vias áreas superiores, diarreia e taquicardia. Reação anafilática, convulsão de grande mal, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, palpitações, arritmia sinusal, taquicardia sinusal, hipotensão, isquemia, rigidez muscular, priapismo, secreção das mamas, edema. Também foram relatados sintomas extrapiramidais, aumento de prolactina sérica, síndrome neuroléptica maligna e prolongamento do intervalo QT.

Necessidade de uso de outras tecnologias de diagnostico ou terapêuticas, no caso da incorporação da tecnologia em questão: o medicamento deve ser administrado por profissionais de saúde.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Janssen-Cilag Farmacêutica.

3.1. Evidência clínica

Melhora no PANSS:

O demandante relatou quatro estudos clínicos sobre a eficácia do palmitato de paliperidona em melhorar os sintomas da esquizofrenia, medidos pelo PANSS^c.

O primeiro foi um estudo fase IIb, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e com duração de 9 semanas¹⁰. No total, 247 participantes foram randomizados para 3 grupos: PP 50mg eq. dose fixa (n = 63), PP 100mg eq. dose fixa (n = 68) e placebo (n = 66). Os participantes deveriam ter pelo menos 1

^c PANSS (*Positive and Negative scale syndrome for squizophrenia*) = Escala de Síndrome Positiva e Negativa. Escala de pontos de avaliação dos sintomas da esquizofrenia que consiste em 30 itens que recebem, cada um, pontuação 1 a 7, de acordo com a gravidade do sintoma. A pontuação total varia de 30 a 210 – quanto maior a pontuação maior a gravidade da doença.

ano de diagnóstico de esquizofrenia, com PANSS de 70 a 120 (moderado a grave). Antes da randomização, todos os pacientes selecionados passaram por uma fase de *run-in*^d de 7 dias, quando a paliperidona oral foi administrada para verificar a sua tolerabilidade. O desfecho primário foi a média de redução do escore PANSS do início do estudo. A taxa de resposta ao tratamento (pelo menos 30% de melhora no PANSS) foi um dos desfechos secundários.

Dos 247 participantes randomizados, 125 (51%) completaram o estudo, sendo 47 (59%) do grupo PP50, 51 (61%) do PP100 e 27 (32%) do grupo placebo. Os motivos pelos quais os participantes saíram do estudo encontram-se na **figura 1**.

Dropouts		Dropouts		
Placebo group: n=57		Paliperidone palmitate groups: n=65		
		50 mg	100 mg	
Patient choice:	8	4	11	
Lost to follow-up:	2	1	4	
Adverse event:	8	3	2	
Lack efficacy:	36	23	14	
Other:	3	1	2	

Figura 1 – Motivo de saída dos participantes do estudo – Kramer, 2009

Os resultados foram analisados por Intensão de Tratar. Esta análise incluiu todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose de pp na fase duplo-cega e que passaram por pelo menos uma avaliação de eficácia após a análise inicial. Assim, os pacientes de seis centros (n = 49) não foram incluídos na análise ITT pelo fato de não terem recebido o medicamento de acordo com a randomização, por causa do uso incorreto do sistema interativo de randomização por voz.

A análise por Intensão de Tratamento (n = 198) mostrou uma melhora significativa no PANSS para ambos os grupos da paliperidona comparando com o grupo placebo: PP 50mg eq. -5.2 (21.5), PP 100mg eq. -7.8 (19.4) e placebo 6.2 (18.3) (p=0.001, cada um dos grupos vs. placebo). Também foram observadas taxas de resposta significativamente maiores para os grupos da paliperidona = PP 50mg (33%), PP 100mg (37%) e placebo (14%).

O demandante apresentou um breve relato de outros três estudos randomizados, duplo-cego e placebo controlado, com duração de 13 semanas. Segundo o demandante, os resultados mostraram que o palmitato de paliperidona foi superior ao placebo na melhora da pontuação PANSS. No entanto, os dados apresentados foram insuficientes para avaliar a aplicabilidade, o impacto e a significância dos resultados, pois os mesmos não foram referenciados, o que impossibilitou a localização dos textos completos.

^d *Run-in* = Fase anterior à randomização e à fase duplo-cega, quando os participantes foram hospitalizados e receberam paliperidona oral com a finalidade de avaliar a segurança e tolerabilidade da mudança de uma formulação oral para injetável e permitir comparações farmacocinéticas entre as formulações.

Recaída

O ensaio clínico randomizado¹¹, duplo-cego, placebo controlado, que avaliou o tempo até a primeira recaída após a randomização. Foram selecionados pacientes com diagnóstico de esquizofrenia com PANSS de até 120 e de 18 a 65 anos. Dentre os critérios de exclusão estavam os pacientes com diagnóstico de outras doenças mentais que não a esquizofrenia, risco significativo de suicídio ou agressão, história de dependência química em até 3 meses antes do início do estudo, resistência/falha à 2 medicamentos antipsicóticos por no mínimo 4 semanas, uso de qualquer antipsicótico de deposição nos últimos 28 dias ou risperidona injetável de longa ação em 5 semanas antes do recrutamento. Antes da randomização, todos os pacientes selecionados que não tinham relatos prévios de utilização de paliperidona ou risperidona, receberam paliperidona oral por 4 dias, para verificar a sua tolerabilidade. Os pacientes foram randomizados para receber PP ou placebo.

O estudo mostrou que a taxa de recaída (momento em que 50% dos pacientes tiveram um evento de recaída) foi de 163 dias no grupo placebo, não foi possível estimar esse tempo para o grupo palmitato de paliperidona porque menos de 25% dos pacientes tiveram um evento de recaída. Um maior número de eventos de recaída ocorreu no grupo placebo (34%, n = 53/156) do que no grupo PP (10%, n = 15/156).

Palmitato de Paliperidona injetável vs risperidona injetável

O demandante relatou dois estudos de não inferioridade do palmitato de paliperidona *versus* risperidona injetável de longa ação. Em ambos o palmitato de paliperidona foi não inferior à risperidona para o desfecho melhora clínica, medido pela escala PANSS.

No entanto, algumas dúvidas a respeito destes estudos não puderam ser esclarecidas uma vez que o demandante não apresentou o texto completo destes estudos (resumo de congresso).

Palmitato de Paliperidona injetável em pacientes com falha a risperidona oral

O demandante relatou que um estudo mostrou eficácia do palmitato de paliperidona em pacientes que falharam à risperidona oral. No entanto, além do demandante não ter apresentado o texto completo (resumo enviado a um congresso internacional) as informações expostas por ele foram insuficientes para a análise desta afirmativa. Apesar disso, por meio da busca realizada pela Secretaria Executiva da CONITEC (descrita no item **4. Evidências Científicas**) foi encontrado um estudo publicado¹² que avaliou o efeito do tratamento agudo do

palmitato de paliperidona em pacientes com esquizofrenia recentemente tratados com risperidona oral. Esta foi uma análise de subgrupo, *post hoc*, de um ensaio clínico de 13 semanas, que comparou a paliperidona (39mg, 156mg e 234mg) com placebo. A análise foi feita no subgrupo de pacientes que relataram o uso de risperidona em 2 semanas antes da randomização. Contudo, não é possível afirmar que estes participantes apresentavam falha à risperidona, visto que, dentre os critérios de exclusão, estava a história de falha terapêutica a 2 medicamentos antipsicóticos. Além disso, a falha terapêutica é considerada como uma redução menor do que 30% na escala PANSS após um período de 6 semanas de tratamento – dado não avaliado pelo estudo.

Comparações indiretas

O demandante apresentou comparações indiretas para demonstrar a taxa de conclusão do estudo e os motivos para interrupção do tratamento da PP vs risperidona e olanzapina; o ganho de peso com PP vs Risperidona de deposição e a taxa de recaída e melhora na escala PANSS da PP vs olanzapina injetável de longa ação. No entanto, estas comparações indiretas não serão consideradas neste relatório, pois foram inadequadas e desprovidas de metodologia científica.

Eventos adversos

O demandante relatou que os ensaios clínicos mostraram baixa incidência de eventos adversos relacionados ao uso do palmitato de paliperidona. Os eventos mais frequentes foram o parkinsonismo e acatisia.

3.2. Estudos de Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, cujos dados serão apresentados a seguir.

Foram feitas quatro coortes de comparação: paliperidona, quetiapina, ziprazidona e olanzapina.

O modelo utilizado foi o de Markov. Os seguintes estados foram utilizados na estrutura do modelo:

- Pacientes estáveis, aderentes ao tratamento, sem eventos adversos;
- Pacientes estáveis, aderentes ao tratamento, com eventos adversos;
- Pacientes estáveis, parcialmente aderentes ao tratamento, sem eventos adversos;
- Pacientes estáveis, parcialmente aderentes ao tratamento, com eventos adversos;

- Pacientes estáveis, não aderentes ao tratamento, sem eventos adversos;
- Pacientes estáveis, não aderentes ao tratamento, com eventos adversos;
- Pacientes em recaída requerendo hospitalização;
- Pacientes em recaída não requerendo hospitalização (isto é, em cuidado ambulatorial);
- Óbito.

A população-alvo considerada foi pacientes adultos com esquizofrenia que iniciaram um dos três medicamentos atípicos disponíveis atualmente no SUS para uso após falha à clozapina (olanzapina, quetiapina e ziprasidona), conforme o PCDT de 2002 para o tratamento da esquizofrenia, e apresentaram dificuldades de adesão à terapia oral.

A perspectiva adotada foi a do SUS. O horizonte temporal de análise foi de 3 anos. A taxa de desconto utilizada foi de 5% com variação de 0% a 10% na análise de sensibilidade.

Foram calculados os custos totais de tratamento para cada comparador, bem como os custos segmentados por categorias: custos de aquisição de medicamentos, cuidado ambulatorial, manejo de eventos adversos e hospitalizações. Os resultados para cada um dos comparadores estão apresentados nas **Tabelas 1 a 3**.

Os dados utilizados para o cálculo dos custos foram retirados do Sistema de Gerenciamento da Tabela SUS (SIGTAP – agosto de 2011), com exceção dos dados de custo de hospitalização, que foram retirados da literatura, e o Banco de Preços em Saúde.

O modelo comparou o palmitato de paliperidona injetável a três diferentes antipsicóticos atípicos disponibilizados no SUS para uso após falha à clozapina, conforme a seguir:

- Palmitato de Paliperidona – dose média diária de 2,62mg (dose média diária ponderada considerando esquema proposto em bula: dose de ataque de 150mg + 100mg e doses de manutenção de 75mg);
- Olanzapina oral – 10mg/dia, conforme WHO/DDD;
- Quetiapina oral – 400mg/dia, conforme WHO/DDD;
- Ziprasidona oral – 40mg/dia, conforme PCDT.

Tabela 1 – Custos do tratamento do palmitato de paliperidona *versus* olanzapina

Categoria	Paliperidona	Olanzapina	Incremental
Aquisição de medicamento	R\$ 14.310,82	R\$ 10.441,96	R\$ 3.868,85
Cuidado ambulatorial – Estável	R\$ 338,78	R\$ 322,72	R\$ 16,07
Cuidado ambulatorial – Recaída	R\$ 16,40	R\$ 27,87	-R\$ 11,47
Manejo de eventos adversos	R\$ 31,47	R\$ 44,84	-R\$ 13,36
Hospitalização	R\$ 1.797,81	R\$ 3.052,23	-R\$ 1.254,42
Total sem desconto	R\$ 16.495,29	R\$ 13.889,63	R\$ 2.605,66
Total descontado 5%	R\$ 15.702,04	R\$ 13.215,90	R\$ 2.486,14

Tabela 2 – Custos do tratamento do palmitato de paliperidona versus quetiapina

Categoria	Paliperidona	Quetiapina	Incremental
Aquisição de medicamento	R\$ 14.310,82	R\$ 11.026,95	R\$ 3.283,87
Cuidado ambulatorial – Estável	R\$ 338,78	R\$ 295,68	R\$ 43,10
Cuidado ambulatorial – Recaída	R\$ 16,40	R\$ 49,88	-R\$ 33,48
Manejo de eventos adversos	R\$ 31,47	R\$ 30,66	R\$ 0,81
Hospitalização	R\$ 1.797,81	R\$ 5.443,22	-R\$ 3.645,41
Total sem desconto	R\$ 16.495,29	R\$ 16.846,40	-R\$ 351,11
Total descontado 5%	R\$ 15.702,04	R\$ 16.104,14	-R\$ 402,11

Tabela 3 – Custos do tratamento do palmitato de paliperidona versus ziprasidona

Categoria	Paliperidona	Ziprasidona	Incremental
Aquisição de medicamento	R\$ 14.310,82	R\$ 6.066,70	R\$ 8.244,12
Cuidado ambulatorial – Estável	R\$ 338,78	R\$ 310,81	R\$ 27,97
Cuidado ambulatorial – Recaída	R\$ 16,40	R\$ 31,05	-R\$ 14,64
Manejo de eventos adversos	R\$ 31,47	R\$ 40,28	-R\$ 8,81
Hospitalização	R\$ 1.797,81	R\$ 3.397,00	-R\$ 1.599,19
Total sem desconto	R\$ 16.495,29	R\$ 9.845,84	R\$ 6.649,45
Total descontado 5%	R\$ 15.702,04	R\$ 9.326,30	R\$ 6.375,74

Para a paliperidona, foi utilizado um ajuste para ponderar a dose mensal considerando a dose inicial prevista em bula (150mg no dia 1 e 100mg no dia 8, com doses subsequentes de manutenção de 75mg). Desde modo, o custo unitário por mg da apresentação de 75mg foi empregado para as doses mensais pelo horizonte de 3 anos, somado às duas doses iniciais de 100mg e 150mg, resultando em um custo por mg ponderado de R\$ 5,44 reais (cenário PMVG com desoneração de PIS/COFINS e ICMS).

No entanto, não ficou claro o motivo pelo qual o demandante utilizou a dose média ponderada para o cálculo do custo de aquisição do palmitato de paliperidona, visto que a dose inicial de ataque é fixa, conforme a bula do medicamento. Assim, o custo total seria R\$ 15.492,58, considerando a dose inicial do 1º ano.

O desfecho considerado para a análise foi o número de recaídas evitadas, calculadas por meio da combinação dos dados de eficácia de cada um dos antipsicóticos atípicos (taxa de recaída para cada medicamento considerado), dados de adesão ao tratamento e descontinuação ou troca de medicamento.

O demandante apresentou a simulação dos seguintes desfechos clínicos de interesse para cada uma das medicações:

- Número total de recaídas;
- Tempo total em recaída;
- Tempo total no tratamento inicial;
- Tempo total no tratamento subsequente;
- Tempo de permanência em cada estado de saúde.

Os dados de efetividade do palmitato de paliperidona considerados foram extraídos de estudos clínicos da risperidona injetável de longa ação, com a premissa de não inferioridade entre os dois medicamentos. Os resultados dos desfechos clínicos para cada um dos comparadores estão apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Desfechos clínicos do tratamento do palmitato de paliperidona comparado à olanzapina, quetiapina e ziprasidona.

Desfecho Clínico	Paliperidona	Olanzapina	Incremental
Número de recaídas	0,72	1,23	-0,51
Tempo total em recaída (meses)	1,34	2,92	-1,58
Tempo total no tratamento inicial (meses)	31,63	30,23	1,40
Tempo de permanência no estado estável (meses)	34,26	32,62	1,64
Desfecho Clínico	Paliperidona	Quetiapina	Incremental
Número de recaídas	0,72	2,20	-1,48
Tempo total em recaída (meses)	1,34	4,12	-2,78
Tempo total no tratamento inicial (meses)	31,63	22,49	9,14
Tempo de permanência no estado estável (meses)	34,26	29,75	4,51
Desfecho Clínico	Paliperidona	Ziprasidona	Incremental
Número de recaídas	0,72	1,12	-0,40
Tempo total em recaída (meses)	1,34	2,10	-0,76
Tempo total no tratamento inicial (meses)	31,63	23,69	7,94
Tempo de permanência no estado estável (meses)	34,26	32,00	2,26

Os resultados da análise determinística do caso base para a comparação de palmitato de paliperidona *versus* demais tratamentos encontram-se na **Tabela 5**.

Tabela 5 – Resultado da análise de custo-efetividade para o desfecho recaída.

Palmitato de Paliperidona vs.		Custos (R\$)	Recaídas	Custo/recaída evitada
Olanzapina	Paliperidona	15.702,04	0,74	
	Olanzapina	13.215,90	1,26	4.841,82
	Incremental	2.486,14	0,51	
Palmitato de Paliperidona vs.		Custos (R\$)	Recaídas	Custo/recaída evitada
Quetiapina	Paliperidona	15.702,04	0,74	
	Quetiapina	16.104,14	2,24	DOMINANTE
	Incremental	-402,11	1,49	
Palmitato de Paliperidona vs.		Custos (R\$)	Recaídas evitadas	Custo/recaída evitada
Ziprasidona	Paliperidona	15.702,04	0,74	
	Ziprasidona	9.326,30	1,39	9.791,66
	Incremental	6.375,74	0,65	

A análise de custo-efetividade realizada pelo demandante apontou maior efetividade para a paliperidona em todos os cenários, com custo incremental positivo *versus* olanzapina e ziprasidona. O custo incremental observado *versus* quetiapina foi negativo (-R\$ 402,11), resultando em um cenário **Dominante**, significando que, quando comparado à quetiapina, o palmitato de paliperidona poupa recursos e confere mais benefícios clínicos.

No entanto, com a correção do custo de tratamento da paliperidona para o 1º ano de tratamento, de R\$ 14.310,83 para R\$ 15.492,58, recalculado nesta análise, o cenário Dominante em relação à quetiapina desaparece.

Embora tenha-se mostrado custo-efetivo, deve-se ressaltar que os dados de efetividade do palmitato de paliperidona foram obtidos não a partir de estudos específicos deste medicamento comparado aos demais antipsicóticos atípicos, mas a partir de inferência que os resultados dos estudos comparativos da risperidona injetável de longa ação realizados com antipsicóticos atípicos se repetiriam caso tivessem sido feitos contra a paliperidona.

Para o contexto do SUS considera-se o decanoato de haloperidol, antipsicótico injetável de longa ação como medicamento de escolha quando a adesão ao tratamento não está sendo conseguida com a terapia oral. Assim, o decanoato de haloperidol injetável deveria ser o comparador eleito para esta análise.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar Revisões Sistemáticas e Ensaio Clínico Randomizado (ECR), considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento.

As bases pesquisadas foram Medline (via PubMed)¹³, The Cochrane Library (via Bireme)¹⁴ e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*)¹⁵. Os termos utilizados na busca foram “paliperidone palmitate”, “Schizophrenia”. Foram considerados os estudos publicados até o dia 07/08/2012, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Foram encontrados seis^{10,11,12,16,17,18} ensaios clínicos e uma revisão sistemática Cochrane¹⁹. Como cinco^{10,11,16,17,18} dos ensaios clínicos encontrados estão contemplados na revisão sistemática, apenas os resultados da revisão serão apresentados adiante. O sexto estudo¹² foi abordado anteriormente neste relatório, no item **3.1 Evidência Clínica**, em *Palmitato de Paliperidona injetável em pacientes com falha a risperidona oral.*

A revisão sistemática incluiu 5 ensaios clínicos com 2215 participantes no total que compararam paliperidona palmitato com placebo e 2^{20,21} que compararam com risperidona injetável (n = 1969). Todos os estudos foram randomizados e tiveram qualidade metodológica adequada. A maioria dos estudos teve uma fase de hospitalização (*run-in*) prévia à fase duplo-cega.

Tabela 6 – Características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática Cochrane

Estudo	Duração	Palmitato de paliperidona	Controle
Kramer 2009 ¹⁰	9 semanas	78mg ou 156mg, dose fixa, a cada 4 semanas	Placebo
Hough 2010 ¹¹	163 dias*	25, 50, ou 100mg eq., dose flexível	Placebo
Gopal 2010 ¹⁶	13 semanas	78mg, 156mg ou 234mg, dose fixa, a cada 4 semanas	Placebo
Nasrallah 2010 ¹⁷	13 semanas	39mg, 78mg, 156mg, dose fixa, a cada 4 semanas	Placebo
Pandina 2010 ¹⁸	13 semanas	234mg no primeiro dia e, depois, dose fixa de 39mg, 156mg, ou 234mg, a cada 4 semanas.	Placebo
Pandina 2011 ²⁰	13 semanas	39mg, 78mg, 117mg, 156mg, ou 234mg, a cada 4 semanas. Dose flexível. Dose media = 104,6mg	Risperidona injetável de longa ação: 25mg, 37,5mg, ou 50mg. Dose flexível. Dose media = 31,71 mg
Fleischhacker 2010 ²¹	53 semanas	39mg, 78mg, 117mg ou 156mg, a cada 4 semanas. Dose flexível. Dose media = 73,3mg	Risperidona injetável de longa ação: 25mg, 37,5mg, ou 50mg. Dose flexível. Dose media = 35,3 mg

*O estudo de Hough 2010, houve uma fase duplo-cega precedida de uma fase de transição de 9 semanas e uma aberta (*open-label*) de 24 semanas. Apenas a fase duplo-cega foi considerada na análise.

Os desfechos primários avaliados foram: recaída, definida pela recorrência dos sintomas psicóticos; nenhuma melhora clínica no estado global (< 30% redução na escala PANSS); e descontinuação ou saída antes do término do estudo. Apenas um ensaio clínico teve como objetivo avaliar a recaída¹¹, nos outros, este desfecho foi relatado como evento adverso. Para a análise dos desfechos, os autores da revisão sistemática transformaram os dados contínuos dos estudos primários em binários. Os resultados encontram-se nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7 – Resultados de eficácia do Palmitato de paliperidona vs placebo

Desfecho	Resultado
Descontinuação	ou (n = 2183, 5 ECRs)

saída antes do término do estudo (por qualquer razão)	RR = 0,76 (IC 95% 0,70 – 0,84) NND = 9 (IC 95% 7 – 14)
Nenhuma melhora clínica no estado global (< 30% redução na escala PANSS)	(n = 1696, 4 ECRs) RR = 0,79 (IC 95% 0,74 – 0,85) NND = 7 (IC 95% 5 – 9)
Recaída (recorrência dos sintomas psicóticos)	(n = 312, 1 ECR) RR = 0,28 (IC 95% 0,17 – 0,48) NND = 5 (IC 95% 4 – 6) Nos outros 4 ECRs (n = 1837) a recaída foi relatada como evento adverso: RR = 0,55 (IC95% 0,44 – 0,68) NND = 10 (IC95% 8 – 14)

Legenda: ECR = ensaio clínico randomizado; RR = Risco Relativo; IC95% = Intervalo de confiança de 95%; NND = Número Necessário para causar Dano.

Tabela 8 – Resultados de eficácia do Palmitato de paliperidona vs risperidona injetável de longa duração

Desfecho	Resultado
Descontinuação ou saída antes do término do estudo	(n = 1969, 2 ECRs) Por qualquer razão: RR = 1,12 (IC 95% 1,00 – 1,25)* Devido à: <ul style="list-style-type: none"> • eventos adversos: RR = 1,38 (IC 95% 0,91 – 2,11) • perda de eficácia: RR = 1,27 IC 95% 0,73 – 2,22) • escolha do participante: RR = 0,96 (IC 95% 0,75 – 1,22) • perda de follow-up: RR = 0,82 (IC 95% 0,48 – 1,40) • outro motivo: RR = 1,01 (IC 95% 0,69 – 1,47)
Nenhuma melhora clínica no estado global (aumento ou < 30% redução na escala PANSS)	(n = 1961, 2 ECRs) Não foi encontrada diferença entre os grupos.
Recaída (recorrência dos sintomas psicóticos)	(n = 1961, 2 ECRs) RR = 1,23 (IC 95% 0,98 – 1,53)

Legenda: ECR = ensaio clínico randomizado; RR = Risco Relativo; IC95% = Intervalo de confiança de 95%.

*Apesar da análise estatística realizada pelos autores da revisão mostrar uma tendência de maior probabilidade dos participantes da paliperidona em descontinuar o tratamento, os estudos que compararam PP vs risperidona foram de não-inferioridade, não sendo possível concluir superioridade de um em relação ao outro.

Os eventos adversos também foram analisados e os resultados mostraram que, quando comparado com placebo, o palmitato de paliperidona foi associado a menos relatos de agitação ou agressão (n = 2180, 5 ECRs, RR 0.65 CI 0.46 – 0.91, NND 39 CI 25 – 150) e de uso de ansiolíticos (n = 2170, 5 ECRs, RR 0.89 CI 0.83 – 0.96, NND 16 CI 11 – 44). Foi observado um aumento significativo nos níveis de prolactina sérica tanto em homens quanto em mulheres que receberam paliperidona. Não foi encontrada evidência de disfunção sexual. Os participantes que receberam PP tiveram aumento de peso significativo em comparação ao grupo placebo (n = 2052, 5 ECRs, MD 1.34 CI 0.97 – 1.70).

Quando comparado à risperidona injetável de longa ação, a PP mostrou probabilidade significativamente menor de uso de anticolinérgicos (n = 1587, 2 ECRs, RR 0.67 CI 0.55 – 0.82, NND 13 CI 10 – 24). Foram observadas 6 mortes no grupo da PP e 1 morte no grupo da risperidona, no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa (n = 1967, 2 ECRs, RR 3.62 CI 0.60 – 21.89).

Para auxiliar a análise da matéria, outras buscas foram realizadas nas mesmas bases de dados descritas anteriormente com os termos: "Schizophrenia", "Patient Compliance", "Medication Adherence", "Recurrence", "relapse", "Depot antipsychotic", "long-acting injections". Para avaliar a recomendação por incorporação do palmitato de paliperidona em outros países, foi realizada uma busca nos sítios dos órgãos de avaliação e incorporação de tecnologias em saúde do Reino Unido, Canadá e Austrália (*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*²², *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*²³ e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC*²⁴, respectivamente).

PBAC²⁵ recomendou a incorporação do Palmitato de paliperidona. O CADTH²⁶ e o *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*^{e,27} recomendaram a não incorporação. Não foi encontrada avaliação do PP pelo NICE, mas em seu *guideline* para o manejo da esquizofrenia¹ é recomendado o uso de antipsicóticos injetáveis em pacientes com dificuldade de adesão aos medicamentos orais, sem indicação de um medicamento específico.

Apesar de plausível, a relação do uso de antipsicóticos injetáveis de longa ação com o aumento da adesão é apenas um dos fatores que podem interferir na manutenção do tratamento. Um estudo brasileiro⁷ realizado em 50 pacientes

^e Agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde do País de Gales. A recomendação feita pelo AWMSG foi encontrada no sítio do NICE.

mostrou que o sentimento de “desconforto por efeitos colaterais” estava mais associado a não adesão ao tratamento (36%), enquanto que a “percepção do benefício diário” foi o fator mais associado à adesão. Neste estudo a taxa de não adesão encontrada foi de 48% em um ano.

As revisões sistemáticas^{28,29,30} publicadas indicam que o uso de antipsicóticos injetáveis de longa ação pode estar associado a menores taxas de recaída e de abandono do tratamento do que os antipsicóticos orais. Porém, algumas limitações podem comprometer a confiança destes resultados, tais como problemas na randomização e no cegamento, a exclusão de pacientes não-aderentes e o fato de que estas revisões foram baseadas em estudos que compararam o injetável com medicamento oral de diferente princípio ativo. Assim, a diferença das taxas de recaída pode ter sido atribuída à substância e não à forma de administração. Estas limitações podem explicar a alta heterogeneidade entre os estudos – 77,9%.³¹ A maioria dos estudos primários incluídos pelas revisões sistemáticas foi realizada com haloperidol e flufenazina injetáveis, nenhum deles foi realizado com o palmitato de paliperidona e alguns foram abertos (*open-label*).

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Na análise de impacto orçamentário, o demandante estima que 4% dos pacientes sem adesão ao tratamento com atípicos orais receberiam prescrição de um injetável, ou seja, seriam elegíveis para o palmitato de paliperidona no cenário proposto para simular a incorporação do medicamento. Os demais pacientes (96% dos não-aderentes) foram redistribuídos entre os demais atípicos. Assim, por exemplo, um paciente descontinuando olanzapina, no cenário atual, poderia receber quetiapina ou ziprasidona, conforme o percentual de uso desses medicamentos conforme a dispensação destes medicamentos no SUS em 2010 (consideraram-se as doses dispensadas, uma vez que o Sistema de Informação não oferece dados de pacientes individuais). No cenário proposto, 4% receberiam palmitato de paliperidona e essa parcela de pacientes sairia de forma proporcional dos grupos recebendo cada uma das outras medicações (2% de cada uma das opções restantes aos pacientes descontinuando a primeira estratégia).

Assim, estima-se uma população elegível ao palmitato de paliperidona é de 2.207 indivíduos em 2012, 2.224 em 2013, 2.240 em 2014, 2.256 em 2015, atingindo 2.271 em 5 anos.

Tabela 9 – Impacto orçamentário do palmitato de paliperidona em 5 anos.

Ano	Cenário	Impacto Orçamentário	Diferença entre cenários
2012	Sem paliperidona	R\$287.705.722,73	R\$ 7.647.561,47 Var 2,66%
	Com paliperidona	R\$295.353.284,20	
2013	Sem paliperidona	R\$289.925.992,22	R\$ 5.804.009,80 Var 2,00%
	Com paliperidona	R\$295.730.002,02	
2014	Sem paliperidona	R\$292.045.808,42	R\$ 5.845.615,54 Var 2,00%
	Com paliperidona	R\$297.891.423,96	
2015	Sem paliperidona	R\$294.078.374,23	R\$ 5.885.726,24 Var 2,00%
	Com paliperidona	R\$299.964.100,47	
2016	Sem paliperidona	R\$296.038.311,69	R\$ 5.926.779,14 Var 2,00%
	Com paliperidona	R\$301.965.090,83	

6. CONCLUSÃO

A evidência disponível até o momento mostra benefício do palmitato de paliperidona (PP) em comparação ao placebo quando aplicado ao tratamento da esquizofrenia. Os resultados de eficácia foram avaliados por meio de redução na escala PANSS. Foi encontrado um único estudo que avaliou a taxa de recaída, e que também mostrou benefício do PP em relação ao placebo.

Os estudos de não-inferioridade demonstram que o PP é não inferior à risperidona injetável de longa ação, em relação à descontinuação do tratamento, melhora clínica (redução do PANSS) e taxas de recaída. O que não traz novidades uma vez que o PP é o principal metabólito ativo da risperidona.

Estes estudos, no entanto, tiveram algumas limitações importantes, tais como a comparação com placebo, a curta duração e as perdas significativas de seguimento. Os eventos adversos observados nos estudos mostram que o uso do PP é seguro, no entanto, em se tratando de medicamento novo e de uso crônico, os estudos foram demasiadamente curtos para fazer tal afirmativa.

Embora nos estudos econômicos elaborados pelo demandante o palmitato de paliperidona tenha se mostrado custo-efetivo, deve-se ressaltar que os dados de efetividade utilizados no modelo foram obtidos de estudos da risperidona injetável de longa ação e não da paliperidona.

Como a proposta da paliperidona injetável é oferecer alternativa de tratamento antipsicótico para pacientes com baixa adesão ao tratamento oral, o decanoato de haloperidol, já disponível no elenco do SUS para esta condição clínica, deveria ter sido o comparador escolhido para a análise.

Ainda que se considerasse a proposta do demandante de incorporação do PP para os pacientes com dificuldade de adesão à ziprasidona, olanzapina ou quetiapina, o uso da paliperidona não faria sentido, visto que, de acordo com o PCDT vigente (2002), estes pacientes já teriam falhado à risperidona, e portanto, falhariam também à PP, seu principal metabólito ativo.

Além disso, não ficou claro se foi considerado como requisito de inclusão nos estudos a condição de ser paciente não aderente a tratamento oral, grupo especial de pacientes ao qual seria endereçado este medicamento, caso fosse ele incorporado no SUS.

Atualmente é consenso entre os especialistas que a adesão é fator central na prescrição psiquiátrica e que esta deve ser amplamente negociada entre o médico e o paciente. Os motivos pelos quais o paciente não adere ao tratamento vão além da forma farmacêutica empregada; estão preferencialmente relacionados à eficácia e aos eventos adversos.

Ao optar por uma forma injetável outros fatores devem ser levados em conta; como o risco de eventos adversos com medicamentos injetáveis de deposição (dificuldade em suspender abruptamente o uso do medicamento em caso de ocorrência de um evento adverso grave), as preferências do usuário em relação à forma de administração (injeções frequentes e regulares) e a organização do serviço de atenção à saúde dos pacientes com esquizofrenia.

Por fim, considerou-se que o arsenal medicamentoso atualmente disponibilizado no SUS é suficiente para atender às necessidades dos portadores da doença, devendo os esforços do sistema se concentrar na oferta de práticas que garantam o atendimento integral em saúde mental, promovam o melhor conhecimento e aceitação da doença entre pacientes e familiares e favoreçam a adesão aos tratamentos e a maximização dos resultados.

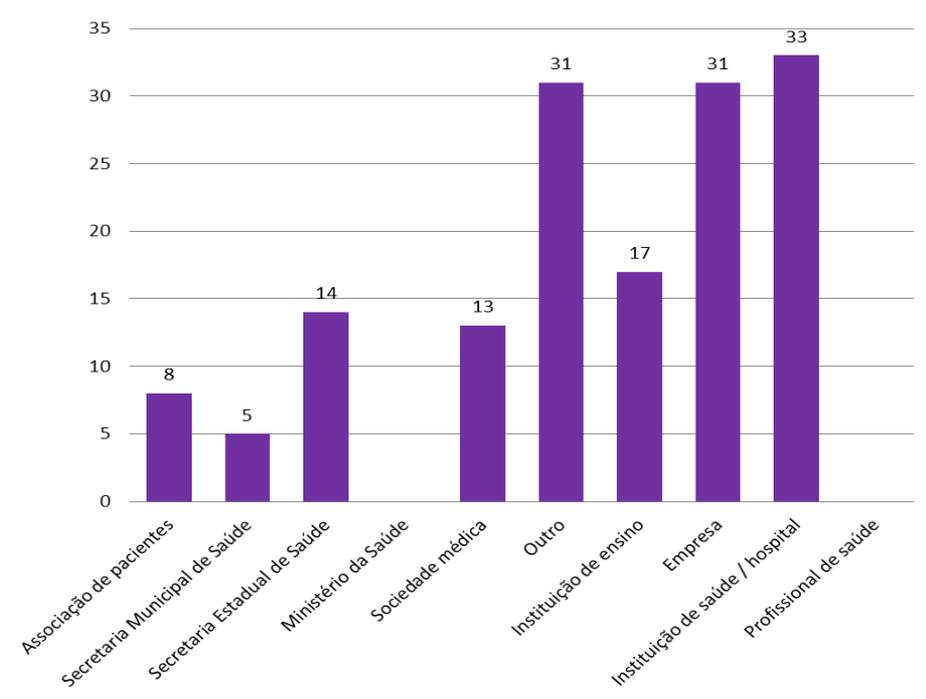
7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da CONITEC, presentes na 10ª Reunião Ordinária do plenário, realizada no dia 08/11/2012, recomendaram a não incorporação do medicamento palmitato de paliperidona para o tratamento da esquizofrenia.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública realizada sobre o tema recebeu 152 contribuições, a maioria enviadas por instituições de saúde/hospitais, empresa e outros (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Contribuições da Consulta Pública – Palmitato de Paliperidona



Todas as contribuições foram contra a recomendação de não incorporação. Em resumo, em sua maioria foram relatos de médicos/amigos/pacientes que utilizam o palmitato de paliperidona e que estão se sentindo muito bem, sem internação e com mínimos eventos adversos. E, por isso, acham importante a incorporação do medicamento e que seria vantajoso para os usuários e representaria um avanço para o SUS.

As contribuições enviadas estão disponíveis no sítio da CONITEC, no link referente ao tema deste relatório, no seguinte endereço eletrônico:

http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=39823&janela=1

Todas as contribuições foram analisadas e posteriormente apresentadas e discutidas em reunião do Plenário da CONITEC para a deliberação final.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 3ª reunião extraordinária do plenário do dia 20/12/2012, por unanimidade, ratificaram a deliberação de não recomendar a incorporação do medicamento Palmitato de Paliperidona para o tratamento da Esquizofrenia.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo Plenário do CNS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 30/2012.

10. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS N.º 15, de 2 de abril de 2013.

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento palmitato de paliperidona para o tratamento de esquizofrenia no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento palmitato de paliperidona para o tratamento de esquizofrenia no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 63, de 3 de abril de 2013, pág. 50.

11. REFERÊNCIAS

1. NICE Clinical Guideline – No. 82. *Schizophrenia – Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and second care*. March 2009. National Institute for Clinical Excellence. Acesso em: 07/08/2012. Disponível em: <http://publications.nice.org.uk/schizophrenia-cg82>
2. *Harrison's princípios de Medicina Interna*, 16ª edição. Disponível em: http://www.msdbrazil.com/msdbrazil/hcp/library/hol_inicio.html
3. BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde – Esquizofrenia Refratária*. Portaria SAS/MS nº 846, de 31 de outubro de 2002. Acesso em 07/08/2012. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_e19_01.pdf
4. Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TRE, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess* 2006;10(17).
5. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10): 892–909.
6. Kreyenbuhl J, Slade EP, Medoff DR, Brown CH, Ehrenreich B, Afful J, Dixon LB. Time to discontinuation of first- and second-generation antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2011; (131): 127–132.
7. Rosa MA, Marcolin MA, Elkis H. Evaluation of the factors interfering with drug treatment compliance among Brazilian patients with schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27(3):178-84
8. Klemp M, Tvette IF, Skomedal T, Gaasemyr J, Natvig B, Aursnes I. A review and Bayesian meta-analysis of clinical efficacy and adverse effects of 4 atypical neuroleptic drugs compared with haloperidol and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(6):698-704.
9. BRASIL. Consulta pública nº 5, de 14 de junho de 2012. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia e Transtornos Esquizoafetivos. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cp_05_esquizofrenia_2012.pdf
10. Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;13:635-47.
11. Hough D, Gopal S, Vijapurkar , Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research* 2010;116:107-17.

12. Sliwa JK, Bossie CA, Yi-Wen Ma, Alphs L. Effects of acute paliperidone palmitate treatment in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone. *Schizophrenia Research* 2011;(132):28–34.
13. MEDLINE, via *Pubmed*. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>> Acessado em 07/08/2012.
14. THE COCHRANE LIBRARY. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=pt&lib=COC>> Acessado em 07/08/2012.
15. CENTER FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>> Acessado em 07/08/2012.
16. Gopal S, Hough DW, Xu H, Lull JM, Gassmann-Mayer C, Remmerie BM. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-response study. *International Clinical Psychopharmacology* 2010;25:247-56.
17. Nasrallah HA, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Quiroz JA, Lim P, Eerdeken M. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2072-82.
18. Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2010;30:235-44.
19. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;6:CD008296.
20. Pandina G, Lane R, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Hough D, Remmerie B. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Progress in Neuro- Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2011;35:218-26.
21. A randomized, double blind, parallel group, comparative study of flexibly dosed paliperidone palmitate (25, 50, 75, or 100 mg eq.) administered every 4 weeks and flexibly dosed risperdal consta (25, 37.5, or 50 mg) administered every 2 weeks in subjects with schizophrenia
22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/>> Acessado em 05/09/2012.
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Disponível em: <<http://www.cadth.ca/>> Acessado em 05/09/2012.
24. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Department of Health and Ageing. Australian Government. Disponível em: <<http://www.health.gov.au/>> Acessado em 05/09/2012.
25. PBAC list. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/professional/new-listings-and-changes-1-december-2011>> Acessado em 05/09/2012.

26. CADTH. Common Drug Review. CEDAC Final Recommendation – Paliperidone Palmitate. April 25, 2011. Disponível em: <http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Invega-Sustenna_April-29-11.pdf> Acessado em 05/09/2012.
27. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Paliperidone palmitate (Xeplion®) Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 1611. 2011. Disponível em: <<http://www.wales.nhs.uk/sites3/docmetadata.cfm?orgid=371&id=185143&pid=24773>> Acessado em 05/09/2012.
28. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9831):2063-71.
29. 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):83–92.
30. Peter M. Haddad, Mark Taylor and Omair S. Niaz First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BJP* 2009;195:S20-S28.
31. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;5:CD008016.