



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 116/ 2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: **paliperidona**.

Nomes Comerciais¹: **Invega™** e **Invega Sustenna™**

Medicamento de Referência: Invega™ e Invega Sustenna™

Sumário

1. O que é a paliperidona?	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?	4
6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?	5
7. Qual são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?..	5
8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?.....	6

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é a paliperidona?

A paliperidona é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos, é metabólito ativo da risperidona*, antipsicótico atípico que liga-se a vários receptores diferentes, interrompendo o sinal transmitido entre células cerebrais. Atua principalmente bloqueando os receptores para os neurotransmissores de dopamina e 5-hidroxitriptamina (serotonina), que estão envolvidos na esquizofrenia. Através do bloqueio destes receptores, a paliperidona ajuda a normalizar a atividade cerebral e a reduzir os sintomas psicóticos². Sua forma de apresentação é em comprimidos revestidos de liberação prolongada de 3mg, 6mg ou 9mg e em seringas preenchidas de 0,25ml, 0,50ml, 0,75ml, 1,0ml e 1,5ml contendo 100mg/ml de paliperidona.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Tratamento da esquizofrenia, incluindo tratamento agudo e prevenção de recorrência; e
2. Tratamento de transtorno esquizoafetivo em monoterapia e em combinação com antidepressivos e/ou estabilizadores do humor.

Caso o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização dessa medicação para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à

² EMEA. European Medicines Agency. Invega®. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-pt1.pdf> . Acesso em 17 Jan. 2011.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante o site da ANVISA³, o medicamento **possui** preço registrado na CMED⁴⁵.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

A paliperidona mostrou-se consideravelmente tolerada e o único efeito adverso duas vezes superior ao placebo foi a ocorrência de acatisia (com doses de 12 mg/dia). Os outros efeitos extrapiramidais, tais como o parkinsonismo, não foram diferentes do placebo. Com relação ao ganho de peso, houve um discreto aumento nos grupos que receberam paliperidona em relação aos grupos que receberam o placebo, o mesmo acontecendo com os níveis séricos de prolactina. Em resumo, a maioria dos estudos *versus* placebo demonstrou que a paliperidona é um antipsicótico seguro e eficaz, sendo a dose recomendada equivalente a 6 mg, tomada uma vez ao dia, pela manhã, em função da tecnologia OROS de liberação prolongada⁶.

Por meio de ensaios clínicos randomizados relevantes Nussbaum Abraham M., 2008 concluiu que em estudos de curto prazo, a paliperidona oral é um fármaco antipsicótico que **é mais eficaz que o placebo**, entretanto o ganho de peso e todas as taquicardias são mais comuns com paliperidona. Embora não tenha sido encontrada diferença na incidência de efeitos adversos sexuais relatados, paliperidona está associada com aumentos substanciais na prolactina no soro. Quando utilizado em doses de 6mg por dia ou mais, paliperidona oral parece comparável em eficácia com olanzapina 10mg/dia^{7*}.

Um único estudo de seis dias de duração **não encontrou nenhuma vantagem ou desvantagem da paliperidona quando comparada à risperidona***. Paliperidona quando administrado de forma flexível com outros psicotrópicos disponíveis, parece ser **comparável em eficácia a quetiapina^{8*}**.

O Comitê da Transparência Francês lamenta a **falta de dados a longo prazo da eficácia e da falta de uma estudo versus um comparador ativo**, em particular contra a risperidona⁹, considerando que tais comparações com a risperidona, o precursor

³ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

⁴ANVISA. Disponível

em:http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/lut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7qaEBAdzjIPiwqiCDyeMz388jPTdUvyl0wyDlxVAQA7-yfGA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+marcado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em 14/05/2012.

⁵ANVISA. Disponível em:<

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MqD=AIPERES>. Acesso em: 14/05/2012.

⁶ YANG, L. P.; PLOSKER, G. L. Paliperidone extendend realease. **CNS Drugs**, v. 21, p. 417-427, 2007.

⁷ Disponível em www.has-sante.fr/portail/jcms/c.../invega-ct-5168 acesso em 01/03/2012.

⁸ Nussbaum Abraham M, Stroup T S. Oral paliperidone for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008; Issue 2

*Medicamento disponibilizados gratuitamente no SUS.

⁹ Disponível em http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5168_invega_.pdf acesso em 01/03/2012



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

metabólico da paliperidona, teria sido útil na avaliação do papel clínico da paliperidona¹⁰.

5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS¹¹ é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, **o que antes era feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS.**

Nesse sentido, quando submetido à CONITEC-SUS um processo de análise de incorporação de tecnologia, esse órgão dispõe de 180 dias para analisá-lo, contados da data do protocolo do pedido, podendo prorrogar por mais 90 dias a análise, caso as circunstâncias do caso exigirem¹².

Até o presente momento não há manifestação expressa da CONITEC a respeito do medicamento desta Nota Técnica, no entanto, a **CITEC** realizou estudo sobre a utilização de **paliperidona** para o tratamento de **esquizofrenia**, e posiciona-se da seguinte forma:

“Os estudos que comparam o medicamento com o placebo apresentam melhoras com significância estatística nos sintomas da esquizofrenia e redução na recorrência da psicose.

Há escassez de estudos de comparação direta entre a paliperidona e as outras opções terapêuticas disponíveis no SUS. Os raros estudos existentes comparando a

¹⁰ Disponível em http://cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Invega_May_05_28.pdf
Acesso em 01/03/2012

¹¹ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. § 1º A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina. § 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente: I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso; II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.”

¹² Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-R. A incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

paliperidona a olanzapina* tiveram resultado semelhante quanto a eficácia e a segurança.

O custo da medicação é superior ao dos demais anti-psicóticos já disponíveis no SUS.

O SUS já disponibiliza uma variedade de medicamentos anti-psicóticos típicos e atípicos que viabilizam o tratamento medicamentoso dos pacientes portadores de esquizofrenia.

A CITEC, após discussão, deliberou por unanimidade pela recomendação de não incorporação do medicamento paliperidona, para o tratamento da esquizofrenia.”

6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

Para a análise dessa questão, foram considerados os Países que têm sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, ou seja, universais, como no caso do Canadá¹³, que não recomenda este medicamento devido os ensaios clínicos apresentados serem inadequados para avaliar a eficácia e segurança da paliperidona em relação a outros agentes antipsicóticos¹⁴, também pelo fato da equivalência dose ser mais caras que os medicamentos risperidona*, quetiapina* e olanzapina*¹⁵. Esse país analisou a incorporação da paliperidona, e NÃO RECOMENDOU a incorporação do mesmo em seu sistema público de saúde.

7. Qual são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Os efeitos colaterais relatados por $\geq 2\%$ de pacientes com transtorno esquizoafetivo tratados com o medicamento supracitado são: acatisia, acidente vascular cerebral, acidentes isquêmicos transitórios, amenorreia, anormalidade no eletrocardiograma, arritmia sinusal, artralgia, astenia, aumento de peso, aumento do apetite, bloqueio atrioventricular de 1º grau, bloqueio de ramo, bloqueio do ramo esquerdo, boca seca, bradicardia, bradicinesia, cefaléia, congestão nasal, constipação, contração muscular, convulsão de grande mal, convulsão, crise oculógira, desconforto estomacal, diminuição do apetite, disartria, discinesia, disfunção erétil, dispepsia, distonia, dor abdominal alta, dor faringolaringeal, dor músculo-esquelética, dor nas costas, dor nas extremidades, dor no peito, edema periférico, edema, ejaculação retrógrada, engurgitamento mamário, erupção cutânea papular, erupção cutânea, espasmos musculares, fadiga, flatulência, galactorreia, ginecomastia, hiperprolactinemia, hipersecreção salivar, hipertonia, hipotensão ortostática, hipotensão, infecção do trato urinário, infecção no trato respiratório superior, inquietação, isquemia, letargia, marcha parkinsoniana,

¹³ Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Ebixa_2005nov23.pdf acesso em 11 de novembro de 2011.

¹⁴ Disponível em http://cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Invega_May_05_28.pdf Acesso em 02/03/2012.

¹⁵ Disponível http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Invega-Sustenna_April-29-11.pdf Acesso em 02/03/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

menstruação irregular, mialgia, muscular, nasofaringite, náusea, obstrução do intestino delgado, palpitação, parkinsonismo, pesadelos, pneumonia por aspiração, prurido, reação anafilática, rigidez em roda dentada e tontura postural, rigidez, rinite, salivação, secreção mamária, sedação, sensibilidade mamária, síncope, sintoma extrapiramida, sonolência, taquicardia sinusal, taquicardia, tontura, torcicolo, tosse, transtorno do sono, tremor e vômitos.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a paliperidona ou a qualquer componente da formulação. Também sendo contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à risperidona, uma vez que a paliperidona corresponde a um metabólito ativo da risperidona.

8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Considerando os fármacos aplicáveis a situações em que seja necessária uma **ação neuroléptica**, como quadros psicóticos e esquizofrenia, o SUS disponibiliza os medicamentos **clorpromazina, haloperidol, biperideno, e carbonato de lítio**, por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 4.217 de 28 de dezembro de 2010. Segundo tal norma, editada em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, cabendo exclusivamente ao Município a aquisição e dispensação destes medicamentos. Ressalte-se apenas a regra excepcional que estabelece financiamento e aquisição centralizada pela União de alguns medicamentos: são eles: insulina humana NPH, insulina humana regular, acetato de medroxiprogesterona, norestiterona + estradiol, etinilestradiol + levonorgestrel, levonorgestrel, norestiterona, diafragma, dispositivo intra-uterino e preservativo masculino.

Para Esquizofrenia Refratária (CID – 10: F20.0, F20.1, F20.2, F20.3, F20.4, F20.5, F20.6, F20.8), o SUS oferece tratamento medicamentoso no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009.

O Protocolo Clínico dessa doença está regulamentado por meio da **Portaria SAS/MS nº 846 – 31/10/2002**, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da Esquizofrenia Refratária.

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Os medicamentos disponibilizados para Esquizofrenia Refratária são: **olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona**. Estes medicamentos pertencem ao **grupo 1 B** cujo financiamento é feito com transferência de recursos financeiros pelo Ministério da Saúde para tratamento das doenças contempladas neste Componente. Além de **clozapina** pertencente ao **grupo 1 A** cuja aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde para tratamento das doenças contempladas neste Componente.