Nota Técnica 349465

Data de conclusão: 19/05/2025 10:55:56

Paciente

Idade: 36 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/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 Caxias do Sul

Tecnologia 349465

CID: G35 - Esclerose múltipla

Diagnóstico: Esclerose múltipla

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: CLADRIBINA

Via de administração: VO

Posologia: Cladribina 10mg - Uso contínuo. Tomar 5+meio comprimido em 5 dias 2x/ano. Cladribina via oral na dose de 3,5mg/kg em 2 anos, sendo 1,75mg/kg no primeiro ano dividido em 2 ciclos (110mg dividido em 2 ciclos).

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? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLADRIBINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: natalizumabe (4,5).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLADRIBINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLADRIBINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLADRIBINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A cladribina foi inicialmente aprovada para tratamento de leucemia de células pilosas. É um medicamento análogo de nucleotídeo que atravessa a membrana das células. Não está claro o mecanismo exato pelo qual ela auxilia no controle da esclerose múltipla. Dado que a esclerose múltipla é considerada uma doença autoimune, é possível que sua ação esteja associada com os seus efeitos citotóxicos, que levam à depleção dos linfócitos B e T (6). Tendo em vista a imunossupressão decorrente do medicamento, um dos principais eventos adversos, é o aumento de risco de infecções.

A eficácia da cladribina no tratamento de pessoas com EMRR foi avaliada pelo estudo CLARITY (7). Trata-se de ensaio clínico randomizado, multicêntrico e duplo cego que avaliou a resposta clínica e radiológica de pacientes com EMRR randomizados para receber cladribina na dose de 3,5 ou 5,25 mg/Kg ao longo de 96 semanas. Os pacientes eram elegíveis se apresentassem diagnóstico de EMRR e, pelo menos, uma recaída nos 12 meses anteriores ao início do estudo, além de pontuação menor ou igual a 5,5 na Escala Expandida de Status de Incapacidade de Kurtzke (EDSS, que varia de 0 a 10, com pontuações mais altas indicando um maior grau de incapacidade). Foram excluídos do estudo participantes que realizaram duas ou mais terapias modificadoras da doença anteriores, interrompidas por ineficácia, se tivessem recebido terapia imunossupressora em qualquer momento antes da entrada no estudo ou terapia baseada em citocinas, terapia com imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese dentro de 3 meses antes da entrada no estudo. Um terceiro grupo (controle) recebeu placebo. Entre os pacientes que receberam cladribina (tanto em dose de 3,5 quanto de 5,25 mg/Kg) houve menor taxa anual de recidivas em comparação com placebo (0,14 e 0,15 respectivamente, contra 0,33; p<0,001), maior tempo livre de recidivas (79.7% e 78.9%, respectivamente, contra 60.9%; P<0.001) e menor risco de progressão sustentada de incapacidade em 3 meses (razão de risco para o grupo 3,5 mg/Kg 0,67; intervalo de confiança 95% 0,48 a 0,93, p=0,02; sem diferença significativa para o grupo que recebeu 5,2 mg/Kg).

Não foram localizados estudos que comparando diretamente cladribina com outros tratamentos para EMRR (em especial, com natalizumabe, medicamento disponível no SUS). Foi identificadas comparações indiretas, realizadas por meio de metanálise em rede (metanálise de múltiplas comparações) (8). Siddiqui e colaboradores (9) avaliaram de maneira indireta a eficácia da Cladribina em comparação a múltiplas outras intervenções modificadoras de doença para EMRR (alemtuzumabe, natalizumabe, ocrelizumabe, daclizumabe, fingolimode, fumarato de dimetila, glatiramer acetato, interferon beta 1a em diferentes doses, teriflunomide e placebo). Nas comparações indiretas com Natalizumabe não houve diferença estatisticamente significativa para os desfechos de progressão sustentada em dois anos ou para o índice anual de exacerbações de EM.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CLADRIBINA	10 MG COM CT2 BL AL AL X 6		R$ 64.678,13	R$ 129.356,26

* 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.

Conforme consulta à tabela CMED, em julho de 2024, e com base na prescrição juntada ao processo, elaborou-se a tabela acima estimando os custos para um ano de tratamento.
A Canadian Drug Expert Committee Recommendation (10) avaliou a possibilidade de incorporação da cladribina como tratamento para EMRR no sistema de saúde canadense. O comitê considerou a cladribina segura e eficaz para o tratamento da EMRR e que seu preço deve ser reembolsado quando for prescrita para pacientes que tenham tido resposta inadequada ou não tenham podido tolerar pelo menos uma terapia prévia para EMRR e que tenha tido pelo menos uma recidiva nos últimos 12 meses. Foi estabelecido que, para a tecnologia ser incorporada, deve haver redução do seu preço em, pelo menos, 33% para atingir o limite de 50.000 dólares canadenses por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ao ser comparado com o fingolimode, mesmo quando consideradas situações de alta atividade da doença.
O National Institute for Health Care and Excellence (11), do Reino Unido, considera a cladribina como um tratamento adequado e custo efetivo apenas para EMRR que esteja evoluindo rapidamente com, pelo menos, duas recidivas no último ano e uma lesão em T1 em ressonância magnética com contraste ou um aumento significativo nas lesões em T2 quando comparado com uma ressonância magnética prévia, ou para EMRR que respondeu de forma inadequada ao tratamento com terapia modificadora de doença, definido como uma recidiva no último ano e evidência de atividade da doença em ressonância magnética.
Da mesma maneira, um estudo espanhol (12) considerou a cladribina como opção custo-efetiva para o tratamento de pacientes com EMRR com alta atividade quando comparada com o fingolimode naquele país. Ressalte-se que alguns dos autores do estudo declararam conflitos de interesses, como vínculo empregatício com a empresa fabricante do medicamento. Contrastando com os pareceres canadenses e britânicos, um estudo português (13) considerou a cladribina opção com melhor custo-efetividade na comparação com o fingolimode. O estudo foi financiado pela fabricante do medicamento, embora o financiamento não tenha sido condicionado aos resultados.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: não se esperam benefícios quando comparado à tecnologia disponível no SUS (natalizumabe).

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

Conclusão

Tecnologia: CLADRIBINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora a cladribina apresente eficácia comprovada na comparação com placebo no tratamento da condição clínica da parte autora, a comparação indireta com alternativa

disponível no SUS (natalizumabe) não demonstrou superioridade. Nessa linha, a recomendação da CONITEC foi de incorporação da cladribina para uso somente em casos com falha ou contraindicação ao natalizumabe. A parte autora, portanto, não exauriu a alternativa disponível no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Portaria Conjunta nº1, de janeiro de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf

2. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis - UpToDate [Internet]. [citado 15 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis?search=.%20Pathogenesis%20and%20epidemiology%20of%20multiple%20sclerosis.%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

3. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults - UpToDate [Internet]. [citado 15 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=Clinical%20presentation,%20course,%20and%20prognosis%20of%20multiple%20sclerosis%20in%20adults.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

4. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Cladribina oral no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220711_relatorio_748_cladribina.pdf

5. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Cladribina oral no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/cladribina-oral-para-tratamento-de-pacientes-com-esclerose-multipla-remitente-recorrente-altamente-ativa-conforme-protocolo-do-ministerio-da-saude

6. Cladribine: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 16 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cladribine-drug-information?search=cladribine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~56&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

7. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 4 de fevereiro de 2010;362(5):416–26.

8. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses [Internet]. [citado 16 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-11

9. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. agosto de 2018;34(8):1361–71.

10. SR0546-Mavenclad_Oct-26-18.pdf [Internet]. [citado 16 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0546-Mavenclad_Oct-26-18.pdf

11. 1 Recommendations | Cladribine for treating relapsing–remitting multiple sclerosis | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 16 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/TA616/chapter/1-Recommendations

12. Poveda JL, Trillo JL, Rubio-Terrés C, Rubio-Rodríguez D, Polanco A, Torres C. Cost-effectiveness of Cladribine Tablets and fingolimod in the treatment of relapsing multiple sclerosis with high disease activity in Spain. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. junho de 2020;20(3):295–303.

13. Pinheiro B, Guerreiro R, Costa J, Miguel LS. Cost-effectiveness of cladribine tablets versus fingolimod in patients with highly active relapsing multiple sclerosis in Portugal. J Med Econ. maio de 2020;23(5):484–91.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório (Evento 1 - LAUDO14), trata-se de paciente com diagnóstico em 2017 de esclerose múltipla na forma remitente-recorrente, EDSS 0. Desde o início do quadro, apresenta acometimento típico do Sistema Nervoso Central (SNC) e da medula espinhal. Inicialmente, foi submetida a tratamento com copaxone e, diante de refratariedade da doença, com fingolimode. Em 2024, deu-se nova recorrência da doença, com importante acometimento visual e com novas lesões evidenciadas em ressonância magnética no SNC, inclusive com necessidade de hospitalização. Devido à progressão da doença, mesmo em uso de fingolimode, e por desejo da paciente de não usar natalizumabe, foi-lhe prescrita a troca do fingolimode por cladribina, medicamento o qual pleiteia neste processo.
A esclerose múltipla é uma doença inflamatória imunomediada, heterogênea tanto do ponto de vista clínico quanto patológico, que provoca inflamação, desmielinização e degeneração axonal do SNC, mais especificamente da substância branca. Acomete usualmente adultos do sexo feminino entre 18 e 55 anos. No Brasil, estima-se a prevalência de 15 casos a cada 100.000 habitantes. A forma de apresentação clínica mais comum é a remitente-recorrente (EMRR), em que o paciente apresenta ataques agudos de déficits neurológicos que podem entrar em remissão espontânea completa ou parcial. Os sintomas mais comuns são neurite o?ptica, paresia ou parestesia de membros, disfunc?o?es da coordenac?a?o e equili?brio, mielites,

disfunc?o?es esfincterianas e disfunc?o?es cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinac?a?o. O diagnóstico é feito baseado nos critérios de McDonald revisados, após considerar o quadro clínico, exame de imagem e diagnóstico diferencial (1–3).

No âmbito do SUS, o tratamento da esclerose múltipla é regulado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, revisado em janeiro de 2022 (1). Esse documento institui uma estratégia terapêutica baseada em três linhas de tratamento sequenciais, que progridem se há falta de resposta terapêutica ou intolerância:

Primeira linha: beta-interferonas, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou azatioprina (esta última em associação com medicações parenterais). Caso haja falha ou intolerância a qualquer medicamento de primeira linha, é permitida a troca para outro medicamento de primeira linha.

Segunda linha: fingolimode.

Terceira linha: natalizumabe.