Nota Técnica 349560

Data de conclusão: 19/05/2025 12:34:42

Paciente

Idade: 32 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 8ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 349560

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: via oral

Posologia: cladribina 10mg - 20 comprimidos (dose total). 1° ano de tratamento: tomar 5 comprimidos na primeira semana, depois mais 5 comprimidos após 1 mês. 2° ano de tratamento: tomar 5 comprimidos na primeira semana, depois mais 5 comprimidos após 1 mês.

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: entre as terapias disponíveis e referendadas no PCDT vigente a beta-interferona (produzida pela Bio-Manguinhos, não as formulações nomeadas Rebif ® e Avonex ®) (1) e o natalizumabe parecem não apresentar um risco aumentado de morbidade gestacional ou de malformações fetais. Essa afirmação é repetida em pelo menos duas revisões narrativas além do PCDT (1,4,8).

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 é um medicamento inicialmente aprovado para leucemia de células pilosas. Trata-se de um análogo de nucleotídeo que atravessa a membrana das células. Como a cladribina é resistente a desaminação por uma enzima com baixa atividade em linfócitos, seus metabólitos acumulam-se dentro dessas células, resultando na interrupção do metabolismo celular e da síntese de DNA. Não está claro o mecanismo exato pelo qual ela consiga auxiliar no controle da esclerose múltipla, mas sugere-se que esteja relacionado com os efeitos citotóxicos que levam à depleção dos linfócitos B e T (9). Tendo em vista a imunossupressão relacionada ao medicamento existe o risco de infecções e na eventualidade de necessitar de terapia transfusional deve-se ter o cuidado de oferecer hemocomponentes irradiados.
A eficácia da cladribina no tratamento de pessoas com EMRR foi avaliada pelo estudo CLARITY (10). Trata-se de ensaio clínico randomizado, multicêntrico e duplo cego que avaliou a resposta clínica e radiológica de pacientes com EMRR assinalados a receber cladribina na dose de 3,5 ou 5,25 mg/Kg ao longo de 96 semanas. Um terceiro grupo recebeu placebo e serviu como controle. Entre os pacientes que receberam cladribina (tanto 3,5 como 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), 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), e significante redução na contagem de lesões em ressonância magnética.
Não foram localizados estudos que tenham feito comparação direta entre cladribina e outros tratamentos para EMRR, porém comparações indiretas foram realizadas em metanálise em rede (metanálise de múltiplas comparações) (11). No caso específico da EM, muitos estudos clínicos randomizados usam como grupo controle placebo, de maneira que Siddiqui e colaboradores (12) 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). A medida sumarizadora empregada, risco relativo de exacerbações anuais de EM, foi menor entre pacientes que receberam Cladribina quando comparada com Interferon Beta em diferentes doses (RR 0,63 IC 95% [0,47-0,84]) e a Glatiramer (RR 0,64 IC 95% [0,48-0,85]). Em outra medida sumarizadora do desfecho progressão sustentada por 6 meses em até 2 anos de acompanhamento, não foi demonstrada superioridade da Cladribina sobre o Interferon Beta (HR 0,79 IC 95% [0,37-1,74]) e o Glatiramer (HR 0,81 IC 95% [0,37-1,37]). Nas comparações indiretas com Natalizumabe não houve diferença estatisticamente significativa para os desfechos de progressão sustentada em 2 anos ou para o índice anual de exacerbações de EM.

No que diz respeito a segurança da Cladribina no período periconcepcional, este medicamento apresentou-se teratogênico em diversos estágios do desenvolvimento intra-uterino em estudos animais, de maneira que contracepção efetiva é recomendada por até seis meses após última dose da medicação (4). Não encontramos informações a respeito de desfechos gestacionais entre pacientes que usaram Cladribina em pesquisa da literatura vigente. Conforme revisão de duas publicações (uma revisão e um consenso de especialistas) (4,8) para esclarecer melhor as implicações dos tratamentos da EM no período periconcepcional apresentamos a tabela abaixo sobre riscos e cuidado para cada droga modificadora da doença.

Medicamento	Fetotoxicidade	Riscos Recomendações	Wash-out recomendado
Interferon Beta	Sem toxicidade ao feto.	Seguro até concepção. Em mulheres que engravidam usando a medicação risco-benefício da manutenção da terapia deve ser discutido.	Não
Glatiramer	Sem aumento do risco de malformações.	Durante a gestação discutir risco-benefício de manter.	Não
Teriflunomida	Teratogênico	Trocar terapia se desejo de gestar.	2 anos 6 semanas*
DMT	Sem aumento de risco de malformações com evidência disponível.	Trocar terapia se desejo de gestar.	Provavelmente desnecessário
Fingolimode	Dados limitados de segurança ao feto.	Trocar terapia se desejo de gestar.	2-12 meses
Natalizumabe	Alterações hematológicas transitórias em RN.	Alto risco de rebote/recaída após suspensão. Utilizar até 34 semanas da gestação, reiniciar 8-12 semanas pós parto.	Não
Cladribina	Potencialmente letal ao feto. Teratogênico.	Suspender se gestação.	Sim, por 6-12 meses

* se protocolo de eliminação acelerada empregado

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total

CLADRIBINA	10 MG COM CT2 BL AL AL X 4	R$ 43.118,73	R$ 86.237,46
	10 MG COM CT2 BL AL AL X 6	R$ 64.678,13	R$ 129.356,26
TOTAL			R$ 215.593,72

* 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 totais para dois anos 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 tolerado pelo menos uma terapia prévia para EMRR e com 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.

Relatório da CONITEC, de junho de 2023 considera a falta de evidências de superioridade da cladribina na comparação com natalizumabe e por esse motivo aprecia estudo econômico do tipo custo-minimização promovido pela fabricante. Após correções de pressupostos do modelo

submetido, a conclusão final do estudo foi de um custo incremental de R$ 7.404 por paciente tratado, ou seja, a incorporação da tecnologia aumenta custos sem aumentar benefícios clínicos (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: manter controle da doença por um período prolongado, livre de tratamento em que a paciente poderia então gestar. Potencial teratogênico em caso de gravidez antes do período de wash-out.

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

Conclusão

Tecnologia: CLADRIBINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora a Cladribina via oral, medicação não incorporada ao tratamento da EM no SUS, apresente eficácia comprovada na comparação com placebo no tratamento da condição clínica da parte autora, comparação indireta com alternativa disponível no SUS (Natalizumabe) não demonstrou superioridade. Além disso, a referida alternativa tem maior compatibilidade com o interesse em gestar, uma vez que tem toxicidade fetal reduzida e não necessita de wash-out, ao contrário da Cladribina, que tem potencial teratogênico e necessita de wash-out. Por fim, a recomendação da CONITEC foi de incorporação da cladribina para uso somente em casos com falha ou contraindicação ao natalizumabe, o que não parece ser o caso da parte autora.

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 22 de julho de 2024]. 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]. [22 de julho de 2024]. 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]. [22 de julho de 2024]. 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]. [22 de julho de 2024]. 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]. [22 de julho de 2024]. 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; [22 de julho de 2024]. 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.

14. CONITEC. Cladribina oral no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230725_relatorio_cp_cladribina_emrr.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS.

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta documentação médica informando ser portadora de esclerose múltipla remitente-recorrente. Conforme laudo, apresentou surtos em 2021 e 2024, com recuperação incompleta. Exames de imagem de crânio comparativos entre 2021 e 2024 demonstraram surgimento de novas lesões, indicando doença em alta atividade. Apresenta escore de 3,0 na Expanded Disability Status Scale (EDSS). Os valores da escala variam de 0 (exame neurológico normal) até 10 (óbito). Um escore de 3 indica incapacidade moderada em 1 sistema funcional ou incapacidade discreta em 3 ou 4 sistemas funcionais, tais como funções sensitivas, vesicais, intestinais ou visuais, por exemplo. Não há descrição de tratamentos prévios além de pulsoterapia com corticosteróides. A paciente tem intenção futura de gestar e, por esse motivo, os medicamentos disponíveis no SUS foram evitados. Neste contexto, pleiteia cladribina.
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).
Caracteriza-se como EM de alta atividade quando o paciente apresenta: 1) dois ou mais surtos e pelo menos uma lesão captante de gadolínio ou aumento de pelo menos duas lesões em T2 no ano anterior em pacientes não tratados e 2) atividade da doença no ano anterior durante a utilização adequada de pelo menos um medicamento modificador do curso da doença (MMCD), na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou não adesão ao tratamento, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento, e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio (1).
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.

Por afetar pacientes do sexo femino com maior frequênica (3:1) e a primeira manifestação usualmente ocorrer durante o período fértil da vida da mulher, questões relacionadas a saúde reprodutiva dessas pacientes são relativamente comuns. Sabe-se que a fertilidade destas pacientes não é reduzida, porém altas taxas de distúrbios hormonais, efeitos medicamentosos e disfunções sexuais podem impor dificuldades para a concepção (4). Além disso, a EM apresenta uma redução nas taxas de recidiva principalmente no terceiro trimestre de gestação; no puerpério, entretanto, estima-se que 14-30% das pacientes apresentarão recaída pós parto (4). Uma grande coorte dinamarquesa (5) também demonstra que gestações são seguras entre pacientes com EM com taxas semelhantes de complicações gestacionais (como eclâmpsia, pré-eclâmpsia, complicações placentárias), baixo escore de Apgar, morte fetal, parto prematuro ou malformações congênitas. A gestação ainda parece ter um efeito benéfico no curso da doença, com estudos demonstrando um menor tempo para se atingir disfunção neurológica maior com limitação funcional (definida pela escala EDSS 4 a 6) entre pacientes nuliparas quando comparado com aquelas que já tiveram filhos (4).

O PCDT para manejo de EM recomenda que pacientes com bom controle da doença e com baixa disfunção, definida como EDSS 0 a 1, não utilizem tratamentos na gestação (1). Quanto ao manejo medicamentoso no período periconcepcional/gestação, embora não existam recomendações expressas, o PCDT afirma que “A teriflunomida é contraindicada para uso por gestantes, assim como as beta-interferonas 1a de marca Rebif® e Avonex®. A beta-interferona 1a produzida pelo laboratório Bio-Manguinhos é classificada na categoria de risco B para gravidez, e pode ser utilizada sob recomendação médica” e “as evidências sugerem não haver diferença entre mães expostas e não expostas aos medicamentos modificadores do curso de doença (IFN-b, glatiramer e natalizumabe) para as incidências dos desfechos morte fetal, aborto espontâneo, aborto induzido, anomalias congênitas, nascimentos prematuros e número de nascidos vivos” (1).