

Nota Técnica 24854

Data de criação: 12/01/2021 12:00:50

Data de conclusão: 12/01/2021 12:02:51

Paciente

Idade:

42 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Caxias do Sul/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

3ª Vara Federal de Santa Maria

Diagnóstico

Diagnóstico:

Esclerose múltipla.

CID:

G35 - Esclerose múltipla

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Exames de ressonância magnética demonstrando lesões compatíveis, sorologia para vírus John Cunningham positiva.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

CLADRIBINA

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Primeiro ano

- Primeiro mês:
2cp no primeiro dia e 1cp nos 4 dias seguintes
- Segundo mês
2cp no primeiro dia e 1cp nos 4 dias seguintes
Segundo ano
- Primeiro mês:
2cp no primeiro dia e 1cp nos 4 dias seguintes
- Segundo mês
2cp no primeiro dia e 1cp nos 4 dias seguintes
Total de comprimidos para todo o tratamento proposto: 24 comprimidos

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

24 mês(es)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

CLADRIBINA

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Outros medicamentos aprovados para tratamento da esclerose múltipla de linhas subjacentes e ainda não utilizados pela paciente, como fingolimode ou fumarato de dimetila.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

CLADRIBINA

Laboratório:

MERCK S/A

Marca Comercial:

Mavenclad®

Apresentação:

CLADRIBINA 10 MG COM CT BL AL AL X 6

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

50.240,87

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

CLADRIBINA

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

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 (7,8).

A eficácia da cladribina no tratamento de pessoas com EMRR foi avaliada pelo estudo

CLARITY (9). 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 significativa redução na contagem de lesões em ressonância magnética.

Em publicação sucessiva do mesmo estudo (10) foram avaliadas em maior detalhe a segurança e a tolerabilidade da cladribina. Ao longo do período em que o estudo foi conduzido, 88,6% dos pacientes tratados com cladribina completaram o tratamento, dado semelhante ao do grupo placebo (86,3%). Semelhante também foi a incidência de infecções nos grupos que receberam cladribina (48,3%) e no grupo placebo (42,5%), sendo 99,1% e 99,0% consideradas leves a moderadas respectivamente. A incidência de neoplasias malignas não excedeu a taxa esperada.

Após a conclusão do estudo CLARITY, foi feita nova intervenção para avaliar se o prolongamento do tratamento teria benefício adicional (11). Os participantes que haviam inicialmente recebido placebo foram assinalados para receber cladribina 3,5 mg/Kg e aqueles que haviam recebido cladribina foram randomizados novamente para receber cladribina 3,5 mg/Kg ou placebo. Dessa forma, houve cinco grupos estudados: aqueles que receberam cladribina nas doses cumulativas de 3,5 mg/Kg (primeiro cladribina, depois placebo), 5,25 mg/Kg (primeiro cladribina, depois placebo), 7 mg/Kg (cladribina em ambas as intervenções), 8,75 mg/Kg (cladribina em ambas as intervenções) e 3,5 mg/Kg (primeiro placebo, depois cladribina). Manteve-se o cegamento do estudo. Os resultados do estudo de extensão foram comparados com os da primeira intervenção, e foi encontrada diferença estatisticamente significativa na progressão da doença apenas no grupo que recebeu cladribina depois de ter recebido placebo. Portanto, os efeitos da cladribina em pacientes com EMRR são duráveis e os pacientes podem ficar sem qualquer tratamento por pelo menos dois anos adicionais.

Não foram localizados estudos que tenham feito comparação direta entre cladribina e outros tratamentos para EMRR. Entretanto, há avaliações indiretas realizadas com os dados de estudos que compararam cladribina ou outras terapias com placebo.

Kalincik e colaboradores (12) usaram dados da MSBase, uma base internacional de registros de pacientes com esclerose múltipla, para verificar se há diferença entre cladribina e interferon, fingolimode e natalizumabe no que diz respeito à risco de recidiva, acúmulo de incapacidade e melhora de incapacidade. Os resultados mostraram que a cladribina foi tão efetiva quanto o fingolimod na redução do risco de recidiva (79% sem recidiva ao final de um ano de tratamento (razão de risco 1,2; intervalo de confiança 95% 0,83 a 1,8, $p = 0,31$), e no acúmulo de incapacidade (razão de risco 1,8; intervalo de confiança 95% 0,91 a 3,7, $p = 0,089$). A probabilidade de haver melhora de incapacidade foi maior nos pacientes que receberam cladribina em comparação com fingolimod (razão de risco 3,9; intervalo de confiança 95% 1,6 a 9,6, $p = 0,0025$).

Uma metanálise de 44 estudos (13) buscou identificar como a cladribina se compara com outros tratamentos para pacientes com EMRR ativa, incluindo um subgrupo de pacientes com alta atividade da doença. A cladribina mostrou-se superior a placebo, glatirâmer, betainterferona e teriflunomida. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na comparação com fingolimode (risco relativo 0,91; intervalo de confiança 95% 0,67 a 1,22) e fumarato de dimetila (risco relativo 0,78; intervalo de confiança 95% 0,57 a 1,07) na taxa de

recidiva anual. Também não foi encontrada diferença na progressão da doença por 6 meses ao longo de 2 anos quando a cladribina foi comparada com os outros tratamentos avaliados. Em avaliação de taxa de recidiva anual na população analisada por intenção de tratar, o fingolimode teve desempenho comparável com o da cladribina (risco relativo 0,91; intervalo de confiança 95% 0,67 a 1,22), ambos com um número necessário para tratar (NNT) de 3. O mesmo pode ser dito do fumarato de dimetila (risco relativo 0,78; intervalo de confiança 95% 0,57 a 1,07, NNT 3). O NNT indica quantos pacientes devem ser tratados para que um se beneficie.

Outra metanálise que incluiu 33 estudos (14) mostrou que a cladribina tem eficácia comparável ao fingolimode tanto no que diz respeito à taxa de recidiva anual quando considerados todos os tempos de acompanhamento (risco relativo 0,90; intervalo de confiança 95% 0,66 a 1,20) como no que tange à descontinuação do tratamento por efeitos adversos (risco relativo 1,10; intervalo de confiança 95% 0,33 a 4,30). Tampouco foi encontrada diferença significativa para taxa de recidiva anual na comparação entre cladribina e fumarato de dimetila (risco relativo 0,88; intervalo de confiança 95% 0,68 a 1,10). Os autores ressaltam que as diretrizes deveriam classificar os tratamentos para EMRR em alta eficácia (alantuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe), eficácia intermediária (cladribina, fingolimode, fumarato de dimetila) e baixa eficácia (interferons, glatirâmer e teriflunomida).

Por causa do seu perfil de segurança, a cladribina usualmente é reservada para pacientes que não toleram ou tenham tido resposta inadequada a outras drogas para esclerose múltipla (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

A evidência científica sobre a superioridade da cladribina em relação as alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com EMRR é fraca. Não há estudos que tenham feito comparação direta entre ela e outros medicamentos aprovados para a mesma indicação, e aqueles que avaliaram indiretamente o desempenho da cladribina em face a outros fármacos revelam eficácia semelhante à de outros agentes, como o fingolimode e o fumarato de dimetila, ambos disponíveis no SUS e previstos no PCDT para Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde.

A cladribina notadamente apresenta vantagens: é um tratamento por via oral, com posologia simples e mantido por apenas quatro meses ao longo de dois anos. Contudo, há outras terapias eficazes disponibilizadas pelo SUS que ainda não foram utilizadas pela parte autora e que poderiam ser recomendadas apesar do uso prévio de natalizumabe, conforme apontado no último relatório de recomendação para o PCDT de esclerose múltipla.

Por último, não há estudos de custo-efetividade para a cladribina no âmbito nacional. Os pareceres internacionais que versam sobre o custeio da cladribina para o tratamento de EMRR divergem entre si, e os estudos internacionais de custo-efetividade favoráveis à cladribina podem ter viés de financiamento, bem como conflitos de interesse declarados por alguns dos

autores. Ademais, a variação do preço dessa e de outras tecnologias empregadas para o mesmo fim entre os países é marcante.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

1. [Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esclerose Múltipla \[Internet\]. 7/2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_EM_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_EM_FINAL.pdf)
2. [Michael J Olek DM. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis. In: Post TW, organizador. UpToDate. 2019.](#)
3. [Michael J Olek JH. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. In: Post TW, organizador. UpToDate. UpToDate; 2019.](#)
4. [Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - Esclerose Múltipla \[Internet\]. outubro de 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201026_PCDT_EMRR_Consulta_Publica_54.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201026_PCDT_EMRR_Consulta_Publica_54.pdf)
5. [Dynamed. Disease-modifying Therapies for Multiple Sclerosis \[Internet\]. \[citado 26 de novembro de 2020\]. Disponível em: https://www.dynamed.com/management/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis](https://www.dynamed.com/management/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis)
6. [UpToDate. Indications for switching or stopping disease-modifying therapy for multiple sclerosis \[Internet\]. \[citado 26 de novembro de 2020\]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/indications-for-switching-or-stopping-disease-modifying-therapy-for-multiple-sclerosis](https://www.uptodate.com/contents/indications-for-switching-or-stopping-disease-modifying-therapy-for-multiple-sclerosis)
7. [UpToDate. Cladribine: Drug information \[Internet\]. \[citado 26 de novembro de 2020\]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cladribine-drug-information](https://www.uptodate.com/contents/cladribine-drug-information)
8. [Dynamed. Cladribine \[Internet\]. \[citado 26 de novembro de 2020\]. Disponível em: https://www.dynamed.com/drug-monograph/cladribine](https://www.dynamed.com/drug-monograph/cladribine)
9. [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.](#)
10. [Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY \(CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally\) study. Mult Scler. maio de 2011;17\(5\):578–93.](#)
11. [Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Mult Scler. outubro de 2018;24\(12\):1594–604.](#)
12. [Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, Havrdova E, Trojano M, et al. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon \$\beta\$ for multiple sclerosis. Mult Scler. outubro de 2018;24\(12\):1617–26.](#)
13. [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.](#)

14. [Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. CNS Drugs. setembro de 2018;32\(9\):813–26.](#)
15. [UpToDate. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults \[Internet\]. \[citado 27 de novembro de 2020\]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/initial-disease-modifying-therapy-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults>](#)
16. [CADTH. Cladribine \[Internet\]. 2018 \[citado 26 de novembro de 2020\]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/cladribine>](#)
17. [NICE. Cladribine for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. \[citado 26 de novembro de 2020\]; Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA616/chapter/1-Recommendations>](#)
18. [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.](#)
19. [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.](#)
20. [Michels RE, de Fransesco M, Mahajan K, Hengstman GJD, Schiffers KMH, Budhia S, et al. Cost Effectiveness of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in The Netherlands. Appl Health Econ Health Policy. dezembro de 2019;17\(6\):857–73.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Conforme relato do seu médico assistente, a parte autora iniciou com quadro neurológico caracterizado por hemiparesia à esquerda e desequilíbrio em 2014, tendo ficado com sequelas. Em 2016, teve novo episódio de hemiparesia acompanhado de hemiparestesia à esquerda, com acúmulo de novas sequelas, sendo então diagnosticada com esclerose múltipla. Como os achados clínicos e de exame de imagem indicavam alta atividade da doença, optou-se por iniciar natalizumabe, medicamento normalmente indicado como tratamento de quarta linha, após falha de outros tratamentos. Embora tenha tido boa resposta e mantido-se livre de novos surtos, pacientes que sejam portadores do vírus John Cunningham (vírus JC), como é a situação do caso em tela, têm risco aumentado de desenvolver leucoencefalia multifocal progressiva (LEMP), doença oportunista que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave, quando em uso de natalizumabe por mais de 2 anos (1). Por esse motivo, foi suspenso o tratamento com natalizumabe e sugerido o tratamento com 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 sistema nervoso central, 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 óptica, parestesia ou paralisia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. 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 julho de 2019 [\(1\)](#). Esse documento institui uma estratégia terapêutica baseada em quatro linhas de tratamento sequenciais, que progridem se há falta de resposta terapêutica ou intolerância:

- Primeira linha: betainterferona, glatirâmer, teriflunomida;
- Segunda linha: betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode;
- Terceira linha: fingolimode;
- Quarta linha: natalizumabe.

Em relatório de recomendação preliminar de atualização do PCDT do Ministério da Saúde [\(4\)](#), o natalizumabe, além de ser promovido para terceira linha de tratamento, passa a ser indicado como primeira opção para pacientes com EMRR com alta atividade da doença, com comprovação por meio de relatório médico e exame de neuroimagem, sejam eles virgens de tratamento ou estejam em qualquer outra linha de tratamento. Após o tratamento e controle da fase ativa da doença, o paciente pode ser realocado para qualquer outra linha subjacente.

Quando o natalizumabe precisa ser interrompido por risco aumentado ou inaceitável de LEMP em indivíduos portadores do vírus JC, sugere-se que seja iniciada outra terapia modificadora da doença assim que possível para reduzir o risco de recidiva severa de EMRR. Alguns especialistas fazem a troca para outro medicamento de alta eficácia, como o rituximabe ou ocrelizumabe (não previstos como tratamento no Brasil), enquanto outros consideram o uso de fármacos de eficácia intermediária, como o fumarato de dimetila ou o fingolimode. O risco de LEMP associado com os últimos dois é baixo. A substituição do natalizumabe por fingolimode deve ser feita preferencialmente em 8 a 12 semanas para minimizar a possibilidade de retorno da atividade da doença [\(5,6\)](#).