

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

CLADRIBINA ORAL

no tratamento de pacientes com esclerose múltipla
remitente recorrente altamente ativa

2023 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 do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo em Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patrícia Mandetta Gandara

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

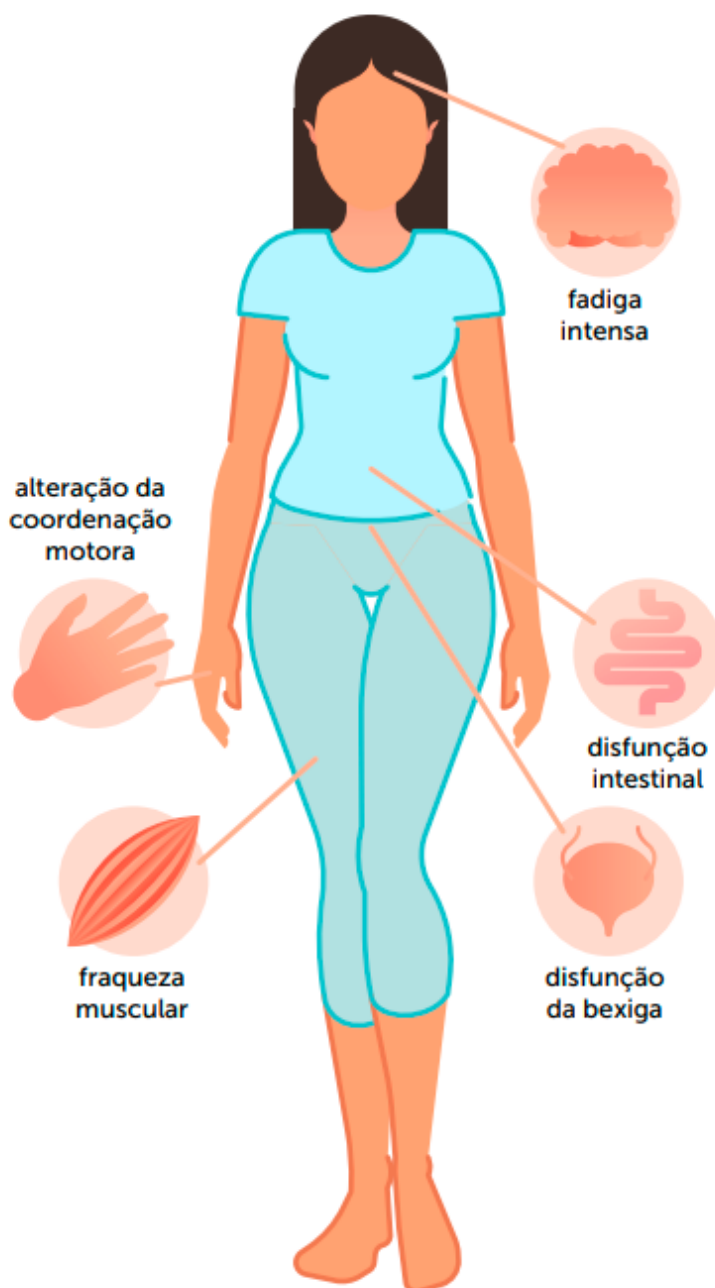
CLADRIBINA ORAL

no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa

O que é a esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa?

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica, que afeta o sistema nervoso central e possui caráter degenerativo, comprometendo o funcionamento do corpo. Suas causas não estão bem estabelecidas, mas acredita-se que envolvem uma combinação de fatores genéticos e ambientais, como exposições a vírus e toxinas. A EM costuma provocar cansaço intenso, fraqueza muscular, alteração do equilíbrio e da coordenação motora, disfunção do intestino e da bexiga, afetando a qualidade de vida dos pacientes.

A doença costuma atingir adultos com idade entre 20 e 50 anos, sendo duas ou três vezes mais frequente em mulheres, e apresentando menor ocorrência em orientais, indígenas e africanos. Mundialmente, estima-se que a EM afeta 36 pessoas a cada 100 mil e que há cerca de 2,5 milhões de pessoas vivendo com a doença. No Brasil, a EM atinge, em média, 8,7 pessoas a cada 100 mil, sendo mais comum na região sul do país, onde ocorrem cerca de 27,2 casos para cada 100 mil habitantes. A Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM) calcula que existem mais de 40 mil brasileiros diagnosticados com EM.



Como os pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa são tratados no SUS?

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Múltipla estabelece o natalizumabe como primeira opção de tratamento para casos de EMRR altamente ativa. Em caso de falha, o alentuzumabe é o medicamento de segunda linha disponível no SUS. O natalizumabe deve ser administrado a cada quatro semanas, na veia, em ambiente hospitalar, o que gera dificuldades relacionadas à infusão e uma maior necessidade de monitoramento dos pacientes, uma vez que podem ocorrer efeitos adversos graves.

Embora o natalizumabe seja bem tolerado, alguns pacientes podem desenvolver um quadro de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) relacionado à infecção por um vírus denominado John Cunningham (JCV), que pode ser ativado durante o tratamento com o medicamento. Por este motivo, é necessário testar a presença de anticorpos específicos contra o JVC antes de iniciar o tratamento com o natalizumabe, além da realização semestral de RM de encéfalo, repetições do teste anti-JCV e reavaliações clínicas periódicas, visando a identificação precoce dos sinais de LEMP.

Medicamento analisado: Cladribina oral

A cladribina é um medicamento utilizado para tratar a EMRR altamente ativa. Embora o mecanismo pelo qual a cladribina oral exerce ação terapêutica na EM não esteja completamente elucidado, sabe-se que ela desencadeia uma série de reações químicas que levam a morte dos linfócitos B e T, células de defesa do organismo envolvidas nas reações inflamatórias da EM. A apresentação oral da cladribina facilita sua administração, que é feita pelo próprio paciente, com no máximo 20 dias de tratamento nos dois primeiros anos, envolvendo menor carga de monitoramento e de custo operacional. Conforme a bula, após a conclusão dos dois ciclos de tratamento, não é necessário utilizar a cladribina no terceiro e quarto anos.

A solicitação de incorporação do medicamento ao SUS foi feita pela Merck S.A. Para estabelecer a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da cladribina oral para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS), foram analisadas evidências clínicas e econômicas.

Para a análise, foi feita, basicamente, uma comparação entre a cladribina e o natalizumabe, medicamento que já está disponível no SUS para o tratamento da EMRR com alta atividade. A evidência, classificada como de baixa qualidade, não mostrou diferença entre os dois

medicamentos no controle de surtos e no acúmulo de disfunção, tampouco em relação aos eventos adversos.

Para a avaliação econômica foi realizada uma Análise de Custo-Minimização, que compara os custos de tecnologias com efeitos similares (no caso, cladribina X natalizumabe). Foram efetuadas projeções para estimar o número de potenciais usuários e, para determinar os custos do tratamento com cladribina, o demandante considerou que em caso de falha os pacientes receberiam natalizumabe. Na alternativa do natalizumabe foi considerado que nenhum paciente falhou ao tratamento no tempo estipulado de 10 anos. Nesta perspectiva de análise, o uso da cladribina oral promoveria uma economia de R\$ 35.483,57. Considerando o uso do alentuzumabe como alternativa terapêutica à falha da cladribina, o custo adicional em 10 anos corresponderia a R\$ 7.404,40.

Baseado em projeções populacionais e nos custos dos medicamentos, o impacto orçamentário no cenário que considera o uso do natalizumabe na falha da cladribina foi calculado em R\$ 38.986.875,00 e R\$ 43.173.183,00 no primeiro e no segundo ano após incorporação, com uma economia estimada em aproximadamente R\$ 14 milhões nos anos consecutivos. Ao longo dos 5 anos, isso representaria um custo adicional de quase R\$ 41 milhões. O cenário considerando o uso do alentuzumabe, por sua vez, indicou um incremento nos custos de R\$ 59.151.723,00, acumulado em 5 anos.

Perspectiva do paciente

A Chamada Pública nº 13, objetivando a inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente referente ao tema, ficou aberta entre 17 e 27 de abril de 2023. Cento e cinco pessoas se inscreveram. A escolha dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, cujo link foi disponibilizado para os participantes assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado posteriormente a todos os inscritos.

O representante titular, de 36 anos, relatou que descobriu a doença aos 35 anos, após apresentar uma neurite óptica que, disse, praticamente lhe deixou cego do olho esquerdo. No seu caso, a EM foi classificada como altamente ativa, por conta da existência de outras lesões e, também, porque a avaliação médica concluiu que, antes do diagnóstico, já havia ocorrido dois surtos em um período de seis meses.

Recebeu um prognóstico negativo, tanto por conta do gênero, uma vez que a doença costuma ser mais agressiva em homens, quanto da sua idade no momento em que a doença foi diagnosticada, considerada tardia em relação à média. Além disso, apresentava lesões em áreas consideradas "nobres", como tronco encefálico e cerebelo.

O mau prognóstico indicava a necessidade de uso de um medicamento de alta eficácia desde o início. A primeira indicação que recebeu foi para uso do natalizumabe, disponível no SUS. Antes de iniciar o tratamento, porém, precisou fazer um exame para detectar infecção pelo vírus JC, com resultado positivo. O médico explicou que o uso do natalizumabe em pessoas infectadas pelo JC poderia provocar o surgimento da LEMP, doença que ao longo do tempo costuma levar à incapacitação.

Ao buscar uma segunda opinião, o especialista consultado lhe apresentou outros medicamentos de alta eficácia, dentre os quais a cladribina lhe pareceu o mais interessante, especialmente por ser um tratamento não contínuo. Iniciou o uso da cladribina em março de 2022. Como há necessidade de fazer, pelo menos, mais outro ano de tratamento, existe incerteza em relação à obtenção do medicamento por via judicial e insegurança quanto ao seguimento do tratamento.

A longo do relato, fez algumas comparações entre a cladribina e o natalizumabe. Mencionou, por exemplo, a necessidade de ir todos os meses a um ambiente específico, possivelmente pelo resto da vida, para fazer a infusão com o natalizumabe. A cladribina, por outro lado, exige apenas a realização de dois ciclos anuais de cinco dias, por meio da ingestão de comprimidos, por um período de dois anos, com a possibilidade, segundo ele, de o tratamento ser encerrado após esse período. Neste sentido, ele disse que o paciente crônico sonha com a cura e a cladribina é o medicamento que mais chega perto disso, o que traz também um conforto psicológico.

O representante titular, que trabalha como professor de escola pública, mencionou que também pesou contra o uso do natalizumabe o aspecto profissional, pois teria de se afastar do trabalho por um dia todos os meses e isso traria prejuízos tanto em termos de seu planejamento quanto do aprendizado dos alunos. A cladribina, por sua vez, por ser de uso oral, envolve um procedimento bem mais simples e possível de fazer em casa, sem necessidade de interrupção das atividades cotidianas.

Finalizou seu relato dizendo que fez o primeiro ano de tratamento e se sente bem. Não sofreu com efeitos adversos e que ressonâncias recentes mostraram que a doença está inativa e estabilizada.

Após o relato, um integrante do Comitê de Medicamentos perguntou se havia conseguido recuperar a visão. Ele respondeu que durante cinco dias teve de fazer um tratamento chamado pulsoterapia, que exige o uso de doses elevadas de corticoides, após o qual, aos poucos foi recuperando a visão, que hoje está íntegra.

Outro questionamento veio de uma especialista presente na reunião. Na introdução da

pergunta, ela comentou sobre a importância tratamento ser apresentado de forma adequada ao paciente. Seguiu explicando que, quando o índice do JC é baixo, um procedimento usual é utilizar o natalizumabe por um tempo para controlar a doença e depois rever o JC. Perguntou, então, se o havia recebido esta informação no momento da determinação do tratamento. Ele respondeu que, além da sua preocupação em evitar a ausência mensal ao trabalho, seu exame acusou um índice alto de JC. Prosseguiu dizendo que, preferiu não utilizar o natalizumabe por conta do receio de desenvolver a LEMP e desencadear uma doença fatal.

O vídeo com o relato da 119ª Reunião da Conitec, realizada dia 31/05/2023, Comitê de Medicamentos, pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação ao SUS da cladribina para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa. Esse tema foi discutido durante a 119ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 31/05/2023 e 01/06/2023. Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec consideraram que as evidências apontaram a eficácia do medicamento, mas não demonstraram que há superioridade ao natalizumabe, já disponível no SUS. Além disso, predominaram incertezas relacionadas aos aspectos econômicos.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 27 durante 20 dias, no período de 26/07/2023 a 14/08/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 3.226 contribuições, sendo 568 por meio do formulário técnico científico e 2.658 de experiência e opinião. Dentre as contribuições de experiência e opinião, 2.650 discordaram da recomendação preliminar desfavorável da Conitec. Os argumentos dos participantes versaram sobre aspectos como a eficácia do medicamento, o aumento da qualidade de vida, a facilidade do uso, a melhora na adesão terapêutica, poucos efeitos negativos ou até mesmo ausência desses, eficácia do medicamento, necessidade de mais opções terapêuticas no SUS, possibilidade de engravidar com segurança, prevenção da incapacidade e direito à saúde. Profissionais de saúde e pacientes com experiência no uso do medicamento relataram como efeitos positivos itens como a eficácia do medicamento, a adesão, a segurança, o aumento da qualidade de vida e a redução de custos associados ao tratamento. Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, foram mencionados o custo alto do medicamento e a dificuldade de acesso. Por meio das contribuições de natureza técnico

científica, foi recebido um estudo de efetividade que mostrou a manutenção de benefícios clínicos do medicamento. A empresa também encaminhou uma nova proposta de preço que tornou a avaliação econômica favorável para o SUS.

Recomendação final da Conitec

A Conitec, em sua 15ª Reunião extraordinária, no dia 19 de setembro de 2023, decidiu por unanimidade recomendar a incorporação no SUS da cladribina oral para tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente quando houver contraindicação ou falha ao natalizumabe. Para esta decisão, o Comitê de Medicamentos considerou que as evidências mostraram superioridade da cladribina em relação ao placebo e os aspectos positivos do medicamento relatados na perspectiva do paciente. Também foi discutido o uso da cladribina na contraindicação ao natalizumabe e/ou falha ao natalizumabe. Nesta perspectiva e com apresentação de nova proposta de preço pela empresa demandante, a avaliação econômica mostrou economia para o SUS, o que também se refletiu na análise do impacto orçamentário. Além disso, novas evidências científicas indicaram que a eficácia permanece por longos períodos após o uso da cladribina oral, o que mostrou que a incorporação seria sustentável, principalmente a partir do terceiro ano de uso do medicamento.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, da cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, conforme protocolo do Ministério da Saúde.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).