

# 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

2022 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 Insumos Estratégicos em Saúde

– SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

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: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

Coordenação de Incorporação de Tecnologias –

CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

#### **Elaboração do texto**

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

#### **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

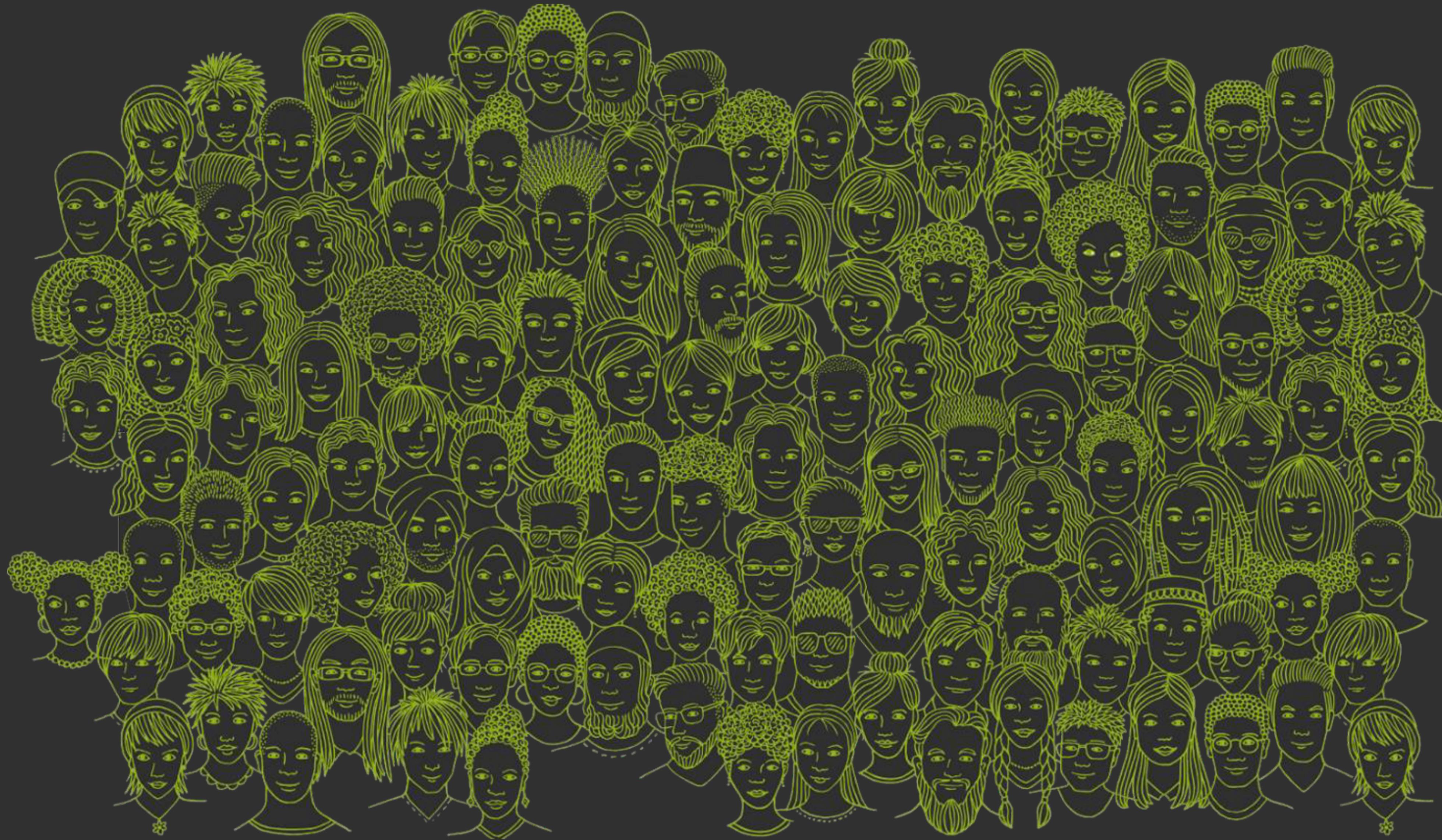
Patrícia Mandetta Gandara

#### **Layout e diagramação**

Danthon do Amaral Corrêa

#### **Supervisão**

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este relatório é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

Todas as recomendações da Conitec são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação/exclusão/alteração da tecnologia analisada.

A recomendação da Conitec é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insu-  
mos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE, que decide sobre quais medicamentos, pro-  
dutos e procedimentos serão disponibilizados no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:  
[conitec.gov.br](http://conitec.gov.br)

# **CLADRIBINA ORAL**

## **no tratamento de pacientes com esclerose múltipla emitente-recorrente altamente ativa**

### **O QUE É ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE-RECORRENTE?**

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, que atinge o Sistema Nervoso Central (SNC) e afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Ela estimula respostas inflamatórias e provoca lesões na bainha de mielina, que é uma camada de tecido gorduroso que envolve os prolongamentos dos neurônios (células do sistema nervoso), ajudando-os na transmissão de impulsos nervosos. No entanto, já se sabe que a EM também pode afetar a substância cinzenta , que consiste nas partes do sistema nervoso onde estão concentrados os corpos dos neurônios e é responsável pela capacidade de movimento voluntário, pensamento, fala, equilíbrio, entre outros. Dessa forma, a EM progressivamente compromete o funcionamento do sistema nervoso, afetando a substância branca (composta pelos prolongamentos dos neurônios envolvidos pela bainha de mielina) e a cinzenta do SNC.

Sua causa não é bem compreendida e envolve fatores genéticos e ambientais (como exposição a vírus e toxinas em geral), que, em interação, podem levar a diferentes formas de manifestação da EM e também a diferentes respostas a medicamentos. Em geral, a EM atinge mais frequentemente adultos jovens, a partir dos 20 anos e com pico na faixa dos 30 anos, sendo mais raro o seu início fora dessa faixa de idade. Estima-se que haja entre 2 e 2,5 milhões de pessoas vivendo com EM no mundo, ou seja, haveria cerca de 36 casos para cada 100 mil habitantes. Além disso, a EM é duas a três vezes mais frequente em mulheres e menos frequente entre africanos, orientais e indígenas. Sendo assim, ela apresenta taxas mais altas na Europa e América do Norte e em menor proporção na região da África Subsaariana e na Ásia Oriental.

No Brasil, observa-se uma média de 8,7 casos para cada 100 mil habitantes, sendo menos presente na região Nordeste (1,4 casos por 100 mil habitantes) e mais frequente na região Sul (27,2 casos por 100 mil habitantes).

A EM se caracteriza, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, que podem cessar espontaneamente ou com o uso de medicamentos. Aproximadamente 80 a 85% das pessoas com EM têm novos surtos de tempos em tempos e nos outros 10 a 15%, a doença é progressiva desde o início. Os sintomas tanto podem ser graves, a ponto de serem uma causa importante de incapacidade, quanto podem não gerar preocupações, de tal forma que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos. Alguns deles são: alterações na fala, transtornos visuais, diminuição/perda de movimentos ou alterações sensitivas e motoras de membros, dificuldades de coordenação e equilíbrio, contrações musculares involuntárias, fadiga e alterações emocionais, de raciocínio e comportamento, assim como do funcionamento dos esfíncteres e condições que afetam a sexualidade (dificuldade em manter o pênis ereto, diminuição na lubrificação vaginal etc.). De todo modo, os sintomas mais comuns em pacientes com EM são de caráter sensorial e motor.

A EM pode ser classificada de acordo com o nível de atividade (manifestações clínicas e alterações em exames de imagem) e de progressão da doença. No Brasil, cerca de 11% dos casos de EMRR são do subtipo altamente ativa. Ela se caracteriza por episódios frequentes de piora aguda do funcionamento neurológico, seguidos de recuperação total ou parcial, com marcado acúmulo de déficits físico e cognitivo e sequelas.

A EMRR altamente ativa pode ser definida de duas formas. A primeira corresponde aos pacientes virgens de tratamento (novos) que apresentarem dois ou mais surtos e pelo menos uma lesão detectada em Ressonância Nuclear Magnética (RNM) com contraste de gadolínio (substância que deixa os vasos sanguíneos mais opacos, facilitando a visualização de novas lesões) ou aumento significativo nas lesões na sequência de imagens T2. Nessas imagens, a água brilha, fica

“branca”, permitindo ver o líquor na RNM de crânio. O Líquido Cefalorraquidiano (LCR) ou líquor é um fluido incolor e límpido que fica entre as membranas que revestem o SNC, protegendo-o e facilitando o transporte de nutrientes, células de defesa etc.

Já na segunda definição de EMRR altamente ativa, se observa atividade ou avanço da doença no ano anterior durante o uso adequado de pelo menos um Medicamento Modificador do Curso da Doença (MMCD) e presença de um surto no último ano durante o tratamento. Além disso, são percebidas em exames pelo menos nove lesões importantes em T2 ou pelo menos uma lesão capturada com o auxílio de contraste de gadolínio.

## **COMO OS PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE-RECORRENTE SÃO TRATADOS NO SUS?**

O diagnóstico de esclerose múltipla é complexo, pois não há um teste específico para estabelecê-lo. De forma geral, ele deve ser feito com base na história clínica e em exame neurológico complementado por exames de imagem, como RNM do cérebro e da medula espinhal e por avaliação do LCR.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EM, o diagnóstico deve ser feito com base nos critérios de McDonald – conforme sua revisão mais atual, feita em 2017. Segundo tais critérios, o diagnóstico da EM geralmente se baseia na observação de dois ou mais episódios sintomáticos, que devem durar mais de 24 horas e ter um intervalo mínimo de um mês entre eles. Para avaliar o estado de incapacidade, deve ser utilizada a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS, do inglês *Expanded Disability Status Scale*), que atribui um valor de zero (normal) a dez (morte) ao grau de incapacidade do paciente.

O tratamento da EM pode envolver o uso de medicamentos, mas também técnicas não-medicamentosas, com o objetivo de evitar ou diminuir a ocorrência de novos surtos e o acúmulo de lesões do SNC, bem como de obter melhora clínica a curto prazo. Nos momentos de surto, o tratamento

recomendado é à base de corticoesteroides (medicamentos de ação anti-inflamatória). Por sua vez, os MMCDs buscam reduzir as células que estimulam reações do sistema imune, a fim de dificultar ou impedir sua chegada às células nervosas e a sua consequente inflamação, de forma a diminuir a recorrência dos surtos. Esses medicamentos são divididos em linhas terapêuticas, ou seja, diante da falha de todos medicamentos da linha inicial, passa-se aos da linha seguinte, e assim por diante, e conforme a atividade da doença. Para os casos de EMRR de alta atividade, o natalizumabe é indicado como 1<sup>a</sup> linha de tratamento. Em caso de falha, o alemtuzumabe é o medicamento disponível no SUS para 2<sup>a</sup> linha.

Atualmente, no SUS, os pacientes com EMRR altamente ativa possuem apenas o natalizumabe como opção terapêutica e é administrado na veia. Isso gera custos operacionais, necessidade de um monitoramento próximo dos pacientes e alguns efeitos adversos graves. Nesse contexto, a cladribina oral surge como uma alternativa terapêutica de maior comodidade para os pacientes com EMRR altamente ativa no SUS, uma vez que é um medicamento de administração oral com até 20 dias de tratamento nos dois primeiros anos.

## **MEDICAMENTO ANALISADO: CLADRIBINA ORAL**

Muito embora não se saiba completamente o mecanismo de ação do medicamento, sabe-se que a cladribina oral desencadeia uma série de reações químicas que levam à morte dos linfócitos T e B, os quais são células de defesa do organismo envolvidas nas reações inflamatórias características da EM.

Em comparação com o natalizumabe (medicamento já disponível no SUS), a cladribina parece ter um desempenho semelhante com relação à ocorrência de novos surtos e aumento da incapacidade em função da doença, ainda que essas evidências científicas tenham sido consideradas de baixa qualidade. Sendo assim, a cladribina se mostrou superior ao natalizumabe, na medida em que o seu uso é mais cômodo (via oral) do que o do natalizumabe (que é aplicado na veia). Além disso, a cladribina se colocaria como uma alternativa para os pacientes com risco de desenvolver Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP), que é um efeito adverso importante ligado ao uso do natalizumabe.

Com relação à avaliação econômica, a incorporação da claridribina geraria um aumento de custos no valor de R\$ 13.788,24. Porém, os resultados apresentados estariam abaixo dos valores reais, pois os cálculos foram feitos com base em quantidades inferiores ao que é recomendado em bula. Quanto ao impacto da possível incorporação para o orçamento do SUS, no primeiro ano haveria um aumento dos gastos de aproximadamente R\$ 2 milhões, chegando a aproximadamente R\$ 19 milhões em cinco anos. No entanto, esses valores também estariam abaixo dos valores reais.

## PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente de 13/09/2021 a 27/09/2021. Quarenta e duas pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos.

A participante declara não ter vínculo com a indústria e inicia seu relato informando que tem 25 anos, é casada e se formou na faculdade há um ano e meio. Ela conta que a doença começou a se manifestar há cerca de cinco anos, quando, ao usar desodorante nas axilas, não mais sentia a sensação de frio provocada pelo antitranspirante.

De todo modo, ela não procurou saber o que causava aquilo e não teve mais preocupações, já que os episódios ocorriam por um tempo, cessavam e depois retornavam. Posteriormente, ela começou a namorar e seu namorado morava em outro estado. Durante uma viagem que fez para visitá-lo, perdeu toda a sensibilidade do lado direito do corpo. Naquele momento foi ao hospital e chegaram a cogitar que seu caso se tratava de um Acidente Vascular Cerebral (AVC), o que demandaria internação. Ali foi submetida a uma série de exames e a uma consulta com um cardiologista, que não constatou qualquer problema no coração. Ela voltou para sua cidade e naquele momento os sintomas cessaram.

Algum tempo depois, novos sintomas apareceram e a orientação médica foi de tratá-los como labirintite, ainda que nunca tivesse recebido tal diagnóstico. De todo modo, não teve maiores preocupações, já que sua

avó tinha essa condição de saúde.

Posteriormente, foi fazer uma apresentação de trabalho, quando começou a perder o movimento dos olhos e não conseguia sequer olhar para o lado. A seguir, começou a ter visão dupla e o quadro foi piorando, o que fez com que fosse com sua família a um oftalmologista. Nesse atendimento, observou-se que a visão dupla se manifestava apenas quando os dois olhos estavam abertos, ou seja, quando um estava vedado, a visão se normalizava. O médico que a atendeu disse que provavelmente sua questão era neurológica, já que não havia nenhum problema ocular, e solicitou a realização de uma tomografia. No mesmo dia ela foi para o hospital e fez a tomografia, porém a ressonância magnética só poderia ser feita dois dias depois, o que fez com que fosse internada. Com a realização da ressonância, chegou-se ao diagnóstico de EM e foi constatada uma série de lesões cerebrais. Por causa disso, ela precisou ficar uma semana internada para ser tratada.

A médica responsável por seu tratamento à época sugeriu que ela procurasse um profissional médico em Belo Horizonte (MG), capital do estado. Ela, então, buscou os especialistas em EM na capital e escolheu uma profissional que a acompanha há cerca de dois anos.

Essa médica constatou que ela já tinha mais de 15 lesões cerebrais e mais de três surtos em menos de um ano, de forma que já se podia concluir que se tratava de um caso de EMRR altamente ativa. Além disso, depois do episódio da visão dupla, sua visão não voltou a ser exatamente como era antes, o que já demonstrava ser uma “sequela”.

Diante do exposto, a médica colocou como possibilidades a condução do tratamento via SUS e via plano de saúde. Na primeira opção, o tratamento se iniciaria com um medicamento “mais fraco” e, caso falhasse, outros medicamentos seriam indicados. No entanto, por se tratar de um caso de EMRR altamente ativa, já se sabia que os medicamentos inicialmente oferecidos não teriam um bom resultado. O mesmo problema ocorreria no caso da segunda alternativa, já que ela também precisaria iniciar o tratamento com um medicamento mais fraco para comprovar que ele não surtiu efeito. Com isso, a participante foi

ficando angustiada, pois já havia visto na internet e nas mídias sociais falas de pacientes na sua faixa de idade que teriam começado o tratamento com medicamentos de “alta eficácia” e que obtiveram bons resultados.

Ela, então, questionou sua médica acerca de qual medicamento ela escolheria, se estivesse na sua situação. Diante da pergunta, a médica teria dito que, dentro dos medicamentos de maior eficácia, ela escolheria a cladribina. As justificativas seriam as seguintes: seriam só cinco comprimidos por ano, nos dois primeiros anos, sem necessidade de medicamento no terceiro e quarto ano, o que diminuiria a ocorrência e a gravidade dos efeitos adversos, bem como evitaria o uso de medicamentos injetáveis. A paciente relata que se sente muito desconfortável com injeções e que já havia solicitado que o medicamento indicado não fosse administrado dessa maneira.

Ela conta que acompanhou casos de pessoas que faziam uso semanal de medicamentos injetáveis e soube que tinham muitos efeitos adversos. Sendo assim, a médica prescreveu a cladribina. Contudo, o medicamento não estava disponível no SUS e o seu plano de saúde também não o oferecia.

Devido a isso, ela precisou pedir dinheiro emprestado para fazer o primeiro ano de tratamento e solicitou o acesso ao medicamento por via judicial. No segundo ano, ela obteve o medicamento por essa via.

Além disso, a participante falou sobre o contato com outras pessoas com EM e deu o exemplo de uma amiga que fazia uso do natalizumabe (administrado na veia) e que agora não consegue mais usá-lo, pois suas veias estão muito finas, o que inviabiliza a aplicação. Dessa forma, essa paciente fica sem alternativas terapêuticas, visto que não há no SUS um medicamento que seja efetivo no seu caso e que não seja administrado na veia.

Ela segue falando do exemplo dessa amiga, que tem a mesma idade que ela e já está aposentada por invalidez devido à forte progressão da doença. Nesse sentido, questiona o porquê de não se iniciar o tratamento

com a melhor alternativa terapêutica, de modo a evitar que os danos causados pela doença venham com tamanha intensidade e em tão curto prazo.

Foi perguntado à participante há quanto tempo usa a cladribina e a resposta foi que iniciou o uso em dezembro de 2020. No terceiro e quarto anos permanecerá sem fazer uso do medicamento e diz que pretende engravidar nesse período, já que não precisará usar a medicação e estará protegida da ocorrência de novos surtos. Quando questionada sobre a quantidade de comprimidos usados, relatou que tomou onze comprimidos no primeiro ano e dez comprimidos no segundo ano. Perguntaram ainda sobre os efeitos adversos e a participante respondeu que não teve nenhum e que, inclusive, se casou e viajou por todo o Brasil (o marido é caminhoneiro) e não precisou se preocupar com a necessidade do uso frequente do medicamento ou com efeitos indesejáveis ligados ao seu uso.

Durante esse período, ela fez ressonâncias e no primeiro ano não apresentou nenhuma lesão ativa, diferentemente do que ocorreu quando fez a primeira ressonância magnética. Com o advento da medicação, ela não teve qualquer progressão da doença ou nova lesão e ainda no primeiro ano foi observada a redução das lesões já existentes. A situação permaneceu estável no segundo ano de uso.

O Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável para consulta pública.

O vídeo da reunião pode ser acessado em:

<https://www.youtube.com/watch?v=EZE4eDVUFRc&t=1s>.

# **RECOMENDAÇÃO INICIAL**

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação da cladribina oral para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa. Este tema foi discutido durante a 106<sup>a</sup> Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 9 e 10 de março de 2022. Na ocasião, o Plenário considerou que a evidência científica ainda é inconsistente e que há problemas a serem esclarecidos pelo demandante quanto aos aspectos econômicos. Além disso, ainda que o custo esteja subestimado, esta tecnologia ainda se mostra mais onerosa e menos efetiva do que o natalizumabe (atual opção de tratamento disponível no SUS).

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 23, durante 20 dias, no período de 18/04/2022 a 09/05/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

## **RESULTADO DA CONSULTA PÚBLICA**

No total, foram recebidas 1.008 contribuições: 347 técnico-científicas e 661 sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Dentre as contribuições de cunho técnico-científico, uma concordou com a recomendação inicial da Conitec, uma não concordou e não discordou e 345 não concordaram. Quanto às contribuições de experiência ou opinião, todas discordaram da recomendação inicial da Conitec.

De modo geral, as contribuições abordaram principalmente os seguintes temas: carga da doença da esclerose múltipla, preço do medicamento, acesso à saúde pelo SUS, pouca quantidade de efeitos adversos, facilidade na posologia e planejamento familiar.

O Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar.

# **RECOMENDAÇÃO FINAL**

O Plenário da Conitec, em sua 109<sup>a</sup> Reunião Ordinária, no dia 9 de junho de 2022, deliberou, por maioria simples, recomendar a não incorporação da cladribina oral para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa no SUS. Os membros da Conitec consideraram que não há evidência suficiente de que a cladribina oral seja similar ao natalizumabe e que a incerteza poderia ter impacto orçamentário incerto no SUS.

## **DECISÃO**

Com base na recomendação da Conitec, a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde decidiu pela não incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), da cladribina oral para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa.

O relatório completo de recomendação da Conitec está disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220711\\_Relatorio\\_748\\_cladribina.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220711_Relatorio_748_cladribina.pdf)