



Brasília, DF | Setembro de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 855

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 da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Henry Dan Kiyomoto

Análise Qualitativa das Contribuições de Experiência e Opinião

Instituto de saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia – ISC-UFBA

Mônica de Oliveira Nunes de Torrenté

George Amaral Santos

Martín Mezza

Maurice de Torrenté

Jorge Alberto Bernstein Iriart

Marcos Pereira Santos

Sara Mota

Chaiane dos Santos

Fábio de Souza Chagas

Tainã Queiroz Santos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Adriana Prates Sacramento - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andréa Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no

que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Sumário

1. Apresentação	17
2. Conflito de Interesse.....	17
3. Resumo executivo	18
4. Introdução.....	22
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	22
4.2 Tratamento recomendado	24
5. Ficha técnica da tecnologia	28
5.1 Preço proposto para incorporação	32
6. Evidências clínicas	33
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	33
Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).	33
6.2 Desfechos analisados pela evidência Clínica.	35
6.3 Certeza geral das evidências.....	37
7. Evidências econômicas.....	17
7.1 Evidências de estudos econômicos.....	17
7.2. Avaliação econômica.....	17
7.2.1 Resultados	21
7.3 Análise de sensibilidade	22
7.4 Impacto orçamentário	23
7.4.1 Resultados da análise do impacto orçamentário.....	26
8. Recomendações de outras agências de ATS	29
9. Monitoramento do horizonte tecnológico	29
10. Perspectiva do paciente	30
11. Considerações finais.....	32
12. Recomendação preliminar da Conitec.....	33
13. Consulta pública	34
13.1 Contribuições técnico-científicas	34
13.2 Contribuições sobre experiência pessoal ou opinião – análise qualitativa.....	54
14. Recomendação final da Conitec	67
15. Decisão	67
16. Referências bibliográficas	68

1. Apresentação

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 20/02/2023 pela Merck S/A sobre 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).

2. Conflito de Interesse

Os autores declararam não possuir conflitos de interesse com o tema.

3. Resumo executivo

Tecnologia: Cladribina oral

Indicação: Esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa (EMRR altamente ativa)

Demandante: Merck S.A.

Contexto: A esclerose múltipla é uma doença inflamatória crônica, que afeta o SNC, com quadro clínico incapacitante, como fadiga intensa, fraqueza muscular, alteração do equilíbrio da coordenação motora, disfunção intestinal e da bexiga, e que tem como consequência uma queda na qualidade de vida dos pacientes. Dentre as formas dessa doença há a esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa (EMRRaa). No Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com EMRRaa possuem como 1ª linha de tratamento, o natalizumabe, que tem contraindicações para alguns pacientes. Assim, cladribina oral, apresenta-se como uma alternativa terapêutica para os pacientes com EMRRaa, com uma posologia facilitada na perspectiva do paciente e do sistema de saúde, uma vez que é um medicamento de administração oral com até 20 dias de tratamento nos dois primeiros anos, e com a menor carga de monitoramento durante o tratamento.

Pergunta: Cladribina oral é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa quando comparado ao natalizumabe?

Evidências científicas: As evidências clínicas da comparação entre a cladribina versus o natalizumabe foram apresentadas através de uma revisão sistemática com metanálise de comparação indireta, que utilizou o ensaio clínico pivot de cada tecnologia para a metanálise indireta que envolvem a comparação das tecnologias em análise vs placebo. A evidência foi rebaixada no item de precisão e de população diferente da analisada por este dossiê, desta forma, foi classificada como de baixa qualidade na maioria dos desfechos analisados. Os resultados não mostraram diferença estatisticamente significativa no controle de surtos e no acúmulo de disfunção, bem como nos eventos adversos entre a cladribina e o natalizumabe.

Avaliação econômica: O demandante encaminhou uma análise de custo-minimização com a comparação da cladribina vs natalizumabe, para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, com horizonte temporal de 10 anos e com taxa de desconto de 5%, sob a perspectiva do SUS. Desta forma o desfecho foi o custo. Para determinar os custos com a cladribina levou-se em consideração as características dos pacientes devido a sua posologia e na falha do tratamento ao longo dos 10 anos os pacientes começariam a receber natalizumabe. No entanto, este pressuposto foi considerado uma alternativa não correta, e desta forma, na falha o uso da cladribina o alentuzumabe foi considerado. Na alternativa do natalizumabe foi considerado que nenhum paciente falhou ao tratamento e recebeu natalizumabe por todo o período. Em ambos os braços foram considerados os custos de acompanhamento ao longo da coorte. Desta forma, o resultado de *cost-saving*/custo-econômico obtido pelo demandante, -R\$ 35.483,57, dado os ajustes da tabela CMED atualizada, do PMVG 18% e do cenário que faz uso do alentuzumabe na falha da cladribina, a análise de custo-minimização teve resultado de custo incremental de R\$ 7.404,40, que mostra mudança não significativa nos resultados da análise.

Avaliação do Impacto Orçamentário: A população elegível ao tratamento foi determinada por meio de uma abordagem mista, utilizando dados de pacientes em tratamento no SUS combinado com dados epidemiológicos, assumindo que 11% dos pacientes com EMRR possuem doença com alta atividade. Para estimar o número de potenciais usuários da cladribina, o demandante utilizou a composição de 2 populações, a primeira chamada de prevalente, tem origem nos pacientes em uso de natalizumabe que após 2 anos de uso é recomendado que pacientes com risco de LEMP parem o uso do medicamento, estes são 67,1% que se encontram fazendo uso há mais de dois anos de natalizumabe e destes, 57% são casos prevalentes de vírus JC que são pacientes com maior risco de desenvolver a LEMP. Para os casos incidentes, considerou-se um compartilhamento de mercado de 50% para cada alternativa. Desta forma, foi estimado, em 2024, que 2733 pacientes estariam sobre tratamento com natalizumabe e que com a incorporação, 1069 pacientes iniciariam o tratamento com cladribina e este número aumentaria até 2028. Assim, ao longo de 5 anos, haveria um impacto incremental de R\$ 24.430.572 e de R\$ 26.954.198 nos dois primeiros anos, com o acumulado de 5 anos ser custo-econômico. No entanto, ajustes dos custos do tratamento foram atualizados, o PMVG18% foi utilizado, e o alentuzumabe foi considerado na falha da cladribina, os resultados do impacto orçamentário passou a ser incremental, R\$ 40.739.973,00

em cinco anos. Em análise de sensibilidade, utilizando taxas de falha, correção da tabela SIGTAP, taxa de adoção e o novo cenário, o impacto orçamentário incremental pode chegar a R\$ 100 milhões.

Experiência Internacional: O Reino Unido, a Austrália, o Canadá, a Escócia e a Irlanda incorporaram a cladribina para o tratamento da EMRR altamente ativa.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não foram detectadas tecnologias para o tratamento da EMRR altamente ativa.

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 online, cujo link foi disponibilizado para os participantes assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e posteriormente enviado a todos os inscritos. No relato, o participante, que tinha completado o primeiro ano de uso da cladribina, atualmente com a doença controlada, discorreu sobre os motivos da sua insegurança em relação ao uso do natalizumabe, especialmente o medo dos graves efeitos adversos para quem possui teste positivo para o vírus JC, além de aspectos incômodos da posologia e a duração indefinida do tratamento.

Considerações finais: Não há evidências que a cladribina seja superior ou inferior ao natalizumabe, os estudos de revisão sistemática realizaram metanálise indireta na comparação e não encontraram diferença estatisticamente significativa entre estas duas alternativas de tratamento para pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. Os resultados têm largo intervalo de confiança devido a poucos estudos incluídos na análise e a população envolvida na análise pode ser diferente em relação a atividade da doença, deixando as evidências com incertezas em relação ao verdadeiro tamanho do efeito da comparação indireta realizada. Mesmo assim, o demandante assumiu o pressuposto de não diferença entre a cladribina e o natalizumabe e desenvolveu uma análise econômica com modelo de custo-minimização. Em relação ao preço do medicamento proposto (R\$ 3.868,95), com desconto de 52,3% sobre o PMVG 0%, existem dois pontos a serem considerados, o primeiro é que o PMVG utilizado estava desatualizado no momento desta análise, portanto, foi corrigido para o valor da tabela da CMED atual. Segundo é que a proposta de preço da empresa teve como base o PMVG 0%, no entanto, esse medicamento não é isento de ICMS, portanto, para chegar no preço proposto corrigido (R\$ 4.982,45), foi utilizado o desconto 52,3% sobre o PMVG 18% atualizado da tabela CMED. Além disso, o uso do natalizumabe na falha ao uso da cladribina, não parece ser a melhor estratégia e cenário com alentuzumabe foi incorporado ao modelo. Como colocado na discussão com especialistas, as evidências analisadas, o custo do medicamento e a perspectiva do SUS, o ponto de discussão ficou em torno de se a cladribina deveria ser uma alternativa a todos os pacientes com EMRRaa ou se deveriam ser somente para os pacientes contraindicados ao uso do natalizumabe.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 119ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de junho de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS da cladribina para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa. Os membros da Conitec, consideraram que as evidências da eficácia da cladribina como alternativa ao tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa são claras, mas com incerteza na comparação ao natalizumabe e, concordaram ainda, que a proposta de incorporação no cenário proposto pelo demandante, não seja o ideal para o SUS. O Comitê considerou a importância do posicionamento do demandante em relação aos aspectos econômicos encaminhados, para melhor entendimento dos cenários alternativos de incorporação ao SUS, e discussão entre os membros na próxima reunião, após o período de vigência da consulta pública.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 27 foi realizada entre os dias 26/07/2023 e 14/08/2023, recebendo o total de 3.226 contribuições, sendo 568 contribuições por meio do formulário técnico científico e 2.658 contribuições por meio do formulário de experiência e opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde e pessoas interessadas no tema. Todas as contribuições recebidas foram submetidas à análise de conteúdo temática. Das 568 contribuições técnico-científica, houve 1 estudo de efetividade que mostrou os resultados de manutenção dos benefícios clínicos em um seguimento com mediana de 10,9 anos e 4 estudos de custo-efetividade. Dado a discussão de novo cenário para a cladribina, em que seu uso seria mais sustentável para o tratamento da EMRRaa na contraindicação ao uso do natalizumabe e/ou na falha, a empresa encaminhou novo cenário, com as evidências de comparação indireta da cladribina vs o natalizumabe e vs o alentuzumabe com incertezas e baixo nível de evidência, mas bastante robusta na

comparação com o placebo, além de nova proposta de preço, R\$ 3.332,34, que tornou a avaliação econômica custo-econômica para o SUS. Das 2.658 contribuições de experiência e opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde e pessoas interessadas no tema, 2.650 expressaram discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec, defendendo a incorporação da cladribina oral para o tratamento de EMRRaa, cinco (5) concordaram com a recomendação preliminar e três (3) não tinham opinião formada. Os argumentos dos participantes foram organizados nas seguintes categorias temáticas: aumento da qualidade de vida; adesão ao tratamento (facilidade do uso sem necessidade de infusão, melhora na adesão terapêutica, ausência/poucos efeitos negativos); eficácia do medicamento; necessidade de mais opções terapêuticas no SUS; possibilidade de engravidar com segurança; prevenção da incapacidade; e direito à saúde. Os participantes com experiência no uso do cladribina (profissionais de saúde e pacientes) relataram como efeitos positivos: a eficácia do medicamento, a adesão, a segurança, a posologia, o aumento da qualidade de vida dos pacientes e a redução de custos associados ao tratamento. No que diz respeito aos efeitos negativos e dificuldades, foram apontados o elevado custo do medicamento e consequente dificuldade de acesso, que é relacionada pelos participantes a uma forte tendência à judicialização e ao mal-estar que esta ação provoca. Os eventos adversos mencionados foram caracterizados como menores ou insignificantes frente aos ganhos do tratamento e na comparação com outros medicamentos.

Recomendação final: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 15ª Reunião extraordinária, no dia 19 de setembro de 2023, deliberou por decisão unânime recomendar a incorporação no SUS da cladribina oral para tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente quando houver contraindicação ou falha ao natalizumabe. Os membros da Conitec consideraram que as evidências ainda são incertezas quanto a superioridade e não-inferioridade quando a cladribina foi comparada ao natalizumabe, mas são robustas em relação ao placebo e refletiram os aspectos clínicos descritos pela contribuição da perspectiva do paciente, que mostram os benefícios clínicos da cladribina quando comparados ao placebo. No entanto, é importante salientar o debate sobre os aspectos que foram colocados em relação sobre quando a cladribina oral seria mais eficiente para o SUS. Neste sentido, provocou-se a discussão em relação ao uso da cladribina na contraindicação ao natalizumabe e/ou falha ao natalizumabe. Neste cenário e com nova proposta de preço para incorporação da cladribina oral, a avaliação econômica obteve valores de custo-minimização com resultado de economia para o SUS que também se refletiu na análise do impacto orçamentário. Adicionalmente, houve o entendimento, advindo das novas evidências científicas, da sustentação da eficácia por longos períodos após o uso da cladribina oral, tornando a incorporação sustentável, principalmente a partir do terceiro ano de uso da cladribina oral. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 852/2023.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, conforme protocolo do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 207, seção 1, página 81, em 31 de outubro de 2023.

Compêndio econômico:

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	R\$10.441,30 (PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação	R\$ 3.332,34 (desconto de 68%)
Custo de tratamento por paciente	R\$ 41.697,62 no ano 1 e 2 (Posologia: Uso somente nos 2 primeiros anos)
Razão de custo-minimização final	Cladribina vs natalizumabe: Econômica de R\$ 13.879 (Menos 13,2%) Cladribina vs alemtuzuabe: Econômica de R\$ 2.920 (Menos 3,1%)
População estimada	1.111 no 1º ano e 257 no 5º ano
Impacto Orçamentário	R\$ 15.545.832 no 1º ano e - R\$ 45.434.551 em 5 anos (Economia)



4. Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença imunomediada, crônica, que acomete o sistema nervoso central (SNC), através de lesões inflamatórias desmielinizantes multifocais, com perda de oligodendrócitos e astrogliose, classicamente afetando substância branca, no entanto, há evidências que a substância cinzenta também pode ser afetada de forma significativa(1,2). Os componentes inflamatórios e degenerativos, sobrepostos e relacionados, podem ser desencadeados por fatores ambientais, como exposições virais e de toxinas, e que em pessoas geneticamente suscetíveis, por exemplo, parentes de primeiro grau tem maior probabilidade, 20 a 40 vezes, de desenvolver a doença, mas a sua etiologia ainda não é bem definida(3). Sabe-se que as células T e B desempenham um papel fisiopatológico importante na doença(4) e é provável que os genes na região do antígeno leucocitário humano (HLA) e da região de interleucina estejam envolvidos(5).

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Estima-se que a prevalência mundial de EM seja de 36 casos para cada 100 mil habitantes, assim aproximadamente 2,5 milhões de pessoas vivem com EM, e sua incidência encontra-se em ascensão no mundo(6), com uma incidência de 2 novos casos a cada 100 mil habitantes por ano(7). Geralmente acomete adultos em idade produtiva, dos 20 aos 50 anos de idade, é duas ou três vezes mais frequente em mulheres e apresenta menor incidência em orientais, indígenas e africanos. Nos Estados Unidos da América (EUA) em 2010 a prevalência foi de 309,2/100.000 habitantes(8). O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,7/100.000 habitantes e, assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região de residência do paciente, sendo menor no Nordeste - 1,4 por 100 mil habitantes - e maior na região Sul - 27,2 por 100 mil habitantes(9). A Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM) (10) estima que há mais de 40.000 brasileiros com diagnóstico de EM.

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com uso de corticoide. Aproximadamente 80 a 85% das pessoas com EM tem ciclo recidivante, e nos outros 15% a 20%, a doença é progressiva desde o início(1). Sua apresentação clínica pode ser uma das principais causas de incapacidade nesta população(11), por outro lado os sintomas podem parecer tão triviais que o paciente não procura por assistência médica por meses ou anos. A ABEM(10) descreve como sintomas mais comuns: fadiga, alterações fonoaudiológicas, transtornos visuais, problemas com equilíbrio e coordenação, espasticidade, transtornos cognitivos e emocionais e condições que afetam a sexualidade, como disfunção erétil, diminuição na lubrificação vaginal e comprometimento na sensibilidade do períneo. Mas segundo o *Atlas of Multiple Sclerosis* da *Multiple Sclerosis International Federation*(12) publicado em 2013 os sintomas mais comuns em pacientes com EM foram o sensorial e o motor.

O código internacional de saúde (CID-10) é o G35, e seu diagnóstico é complexo, uma vez que não há marcador ou teste diagnóstico específico. O diagnóstico da EM deve ser feito com base em história e exame neurológico complementado por exames de imagem, como ressonância magnética (RM) do cérebro e da medula espinhal e por

avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR). Segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de esclerose múltipla(13) o diagnóstico deve ser feito com base nos critérios de McDonald, revisados em 2017(14), que podem ser vistos no Quadro 1. Além disso, o estado de incapacidade deve ser avaliado e a escala mais utilizada é a escala expandida do estado de incapacidade (EDSS - Expanded Disability Status Scale). Essa escala foi proposta por Kurtzke(15) e permite quantificar o comprometimento neuronal dentro de oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, do tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas. O escore final da escala pode variar de 0 (normal) a 10 (morte), sendo que a pontuação aumenta 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. O escore é utilizado para o estadiamento da doença e para monitorar o seguimento do paciente.

Quadro 1. Critérios de McDonald 2017 (revisado e adaptado). Traduzido de Thompson e cols., 2017(14) e retirado do PCDT-EM(13).

Número de surtos ^(a)	Número de lesões com evidência clínica objetiva ^(b)	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum ^(c)
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhuma ^(c)
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto em localização diferente no SNC ou • Ressonância Magnética ^(d)
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto ou • Ressonância Magnética ^(e) • Presença de bandas oligoclonais no líquido ^(f)
1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto em localização diferente no SNC ou • Ressonância Magnética ^(d) E Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto ou • Ressonância Magnética ^(e) ou • Presença de bandas oligoclonais no líquido ^(f)

EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do líquido cefalorraquidiano; IgG = Imunoglobulina G, DIT = Disseminação no Tempo, DIS = Disseminação no Espaço.

(a) Definição de surto constante: é considerado surto todo evento reportado pelo paciente ou objetivamente observado que sejam típicos de um evento inflamatório desmielinizante agudo com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de infecção ou febre; **(b)** O diagnóstico baseado em evidência clínica objetiva de duas lesões é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos. Na ausência de evidência objetiva residual, é necessária cautela; **(c)** Nos critérios de McDonald originais (revisão de 2017), não são necessários testes adicionais; entretanto, qualquer diagnóstico de EM pode contar com exame de neuroimagem. **(d)** Ressonância Magnética para DIS conforme descrito no texto; **(e)** Ressonância Magnética para DIT conforme descrito no texto; **(f)** A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra DIT, contudo pode substituir a demonstração de DIT.

Uma vez diagnosticado, a doença tem características fenotípica que incluem atividade da doença (baseados em eventos clínicos e nos achados de imagem) e progressão da doença, e a EM pode ser classificada em:

Doença recidivante

Síndrome clinicamente isolada (SCI), é bem definida, como neurite óptica, disfunção do tronco cerebral/cerebelo ou mielite parcial, que não atende aos critérios de disseminação no espaço e no tempo. A SCI pode estar ativa ou não ativa. Se houver novo evento clínico ou atividade radiológica, como hipersinal por gadolínio ou lesões novas/aumentadas em T2, ela passa a ser uma EM remitente-recorrente

Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR): sinais clínicos evidentes e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) com sinais de disseminação no espaço e no tempo. Também pode ser caracterizada como ativa ou não ativa dentro de um período não especificado (6 meses, 1 ano)

Doença progressiva

Progressiva primária: acúmulo progressivo de incapacidade desde o início;

Progressiva secundária: acúmulo progressivo de incapacidade após um ciclo recidivante inicial; tem quatro possíveis subclassificações com nível de incapacidade:

Ativa e com progressão

Ativa, mas sem progressão

Não ativa, mas com progressão

Não ativa, mas sem progressão

Entre as apresentações da doença, a esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) é a mais frequente, aproximadamente 85% dos casos da doença. A EM ainda pode ser classificada quanto a atividade da doença e seu prognóstico. A EMRR contempla o subgrupo de pacientes, classificada como altamente ativa, que tem seu curso marcado por surtos frequentes e graves, com marcado acúmulo de déficit físico e cognitivo. A EMRR altamente ativa (EMRRaa), é a população de interesse deste dossiê. Dentre as discussões e divergências na classificação da EM, no Brasil, as definições de EMRRaa, estão alinhadas entre o PCDT(13) de EM de 2021 e a diretriz da Academia Brasileira de Neurologia de 2018(16), assim, caracteriza-se como EMRRaa 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.

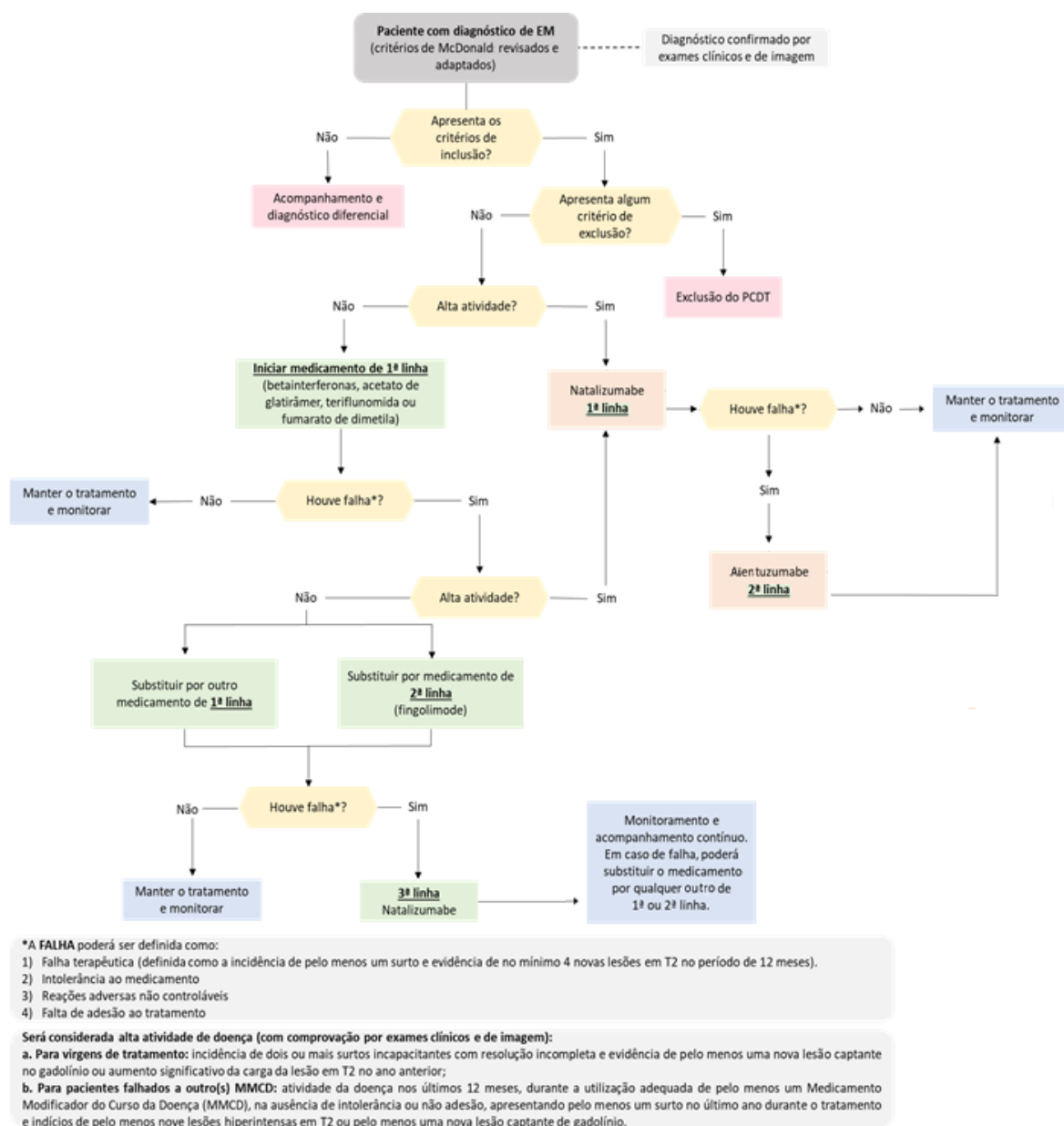
No Brasil, um levantamento realizado do DATASUS, estimou que a proporção de EMRRaa foi de 11%(17), prevalência não muito distante dos resultados de um estudo na Alemanha que indicou EMRRaa em 8,5%(18).

4.2 Tratamento recomendado

Segundo as recomendações do PCDT de EM(13), o tratamento da EM deve envolver múltiplos profissionais da saúde para a implementação de tratamento não medicamentoso e medicamentoso. O tratamento medicamentoso tem

como objetivo de curto prazo a melhora clínica e no longo prazo evitar novos surtos evitando o acúmulo de lesão/degeneração do sistema nervoso central (SNC)(16).

O tratamento do surto ou de uma recaída da EM, denominada fase inflamatória, é crucial e a base do tratamento envolve o uso de corticosteroides, em alta dose, com o objetivo de diminuir o processo inflamatório e acelerar a recuperação do paciente. No entanto, o paciente deve ser informado sobre os possíveis efeitos adversos, temporários dos esteroides em alta dose(16,19). A não resposta ao uso de corticosteroides, pode indicar o uso de plasmaferese(20) como terapia adjuvante. Uma segunda fase da doença é a fase degenerativa, caracterizada por degeneração axonal e atrofia cerebral, que está presente desde o início e tem forte influência da fase inflamatória, no entanto, são mais evidentes em estágios posteriores da doença. Estudos tem demonstrado que o número de recorrência de surtos(21), e o menor tempo de intervalo entre os surtos influenciam o resultado de incapacidade da doença ao longo do tempo. Neste sentido, a redução dos surtos se torna primordial, e para isso o tratamento preconizado e o grupo de medicamentos chamados de terapias modificadoras do curso da doença, a saber: betainterferonas(22), acetato de glatirâmer(23), teriflunomida(24), fumarato de dimetila(25), fingolimode(26), natalizumabe(27) e o alentuzimabe. O algoritmo de tratamento, preconizado pelo PCDT pode ser observado na Figura 1. Para o tratamento da EMRRRa a primeira linha de tratamento é o natalizumabe e na falha terapêutica ou contraindicações, indica-se o alentuzimabe. No entanto, dado o entendimento que o os estágios iniciais da EMRR é uma janela terapêutica para implementar uma terapia precoce, a proposta deste dossiê é analisar uma alternativa ao natalizumabe, na primeira linha de tratamento.



Fonte: PCDT – Esclerose Múltipla(28)

Figura 1. Algoritmo terapêutico da EM. Ministério da Saúde, 2021, retirado do PCDT de EM(28).

No contexto do SUS, para o tratamento em primeira linha recomenda-se o uso do natalizumabe, medicamento com apresentação infusional, via intravenosa, 300 mg a cada 4 semanas, e que apesar de bem tolerado, possui risco de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), o que pode limitar seu uso(29). Os casos de LEMP estão relacionados a infecção por vírus John Cunningham (JCV) que se reativa durante o tratamento com natalizumabe, por isso é necessário testar a presença de anticorpos anti-JCV antes de iniciar o tratamento com este fármaco, além de considerar os riscos de utiliza-lo em pacientes soropositivos(30). Um estudo no Brasil(31), estimou que cerca de metade dos pacientes (51,2%) em uso de natalizumabe no Brasil são soropositivos JCV e estão sob risco aumentado de desenvolver LEMP, sendo que os 168 pacientes analisados, faziam uso de natalizumabe há $11,2 \pm 6,2$ meses (intervalo, 1-

44 meses). No entanto, durante o período da análise dos dados do estudo não houve nenhum caso de LEMP relatado. Além disso, destaca-se que o natalizumabe, é um medicamento com posologia de infusão mensal realizado em ambiente hospitalar e prevê uma alta carga de monitoramento que requer a realização de ressonância magnética de encéfalo a cada 6 meses, repetição do teste anti-JCV e reavaliações clínicas periódicas, visando a identificação precoce dos sinais de LEMP(30).

Neste contexto, cladribina oral, é proposto como uma alternativa terapêutica para os pacientes com EMRRaa, na primeira linha de tratamento, que tem posologia facilitada tanto na perspectiva do paciente como para o sistema de saúde, uma vez que é um medicamento de administração oral com no máximo 20 dias de tratamento divididos nos dois primeiros anos, e com a menor carga de monitoramento entre os tratamentos(32).

No ano de 2022, a cladribina oral foi avaliada pela Conitec, relatório nº 748, e ficou entendido que não havia evidência suficiente de que a cladribina oral fosse similar ao natalizumabe e que mesmo com a nova proposta econômica do demandante, ainda era incerto o impacto orçamentário do SUS e foi recomendado a não incorporação da cladribina oral para o tratamento, de primeira linha, da EMRRaa.

5. Ficha técnica da tecnologia

Cladribina oral é um nucleosídeo análogo da desoxiadenosina, que é ativado por fosforilação intracelular em células específicas a 2-cloro-desoxiadenosina-trifosfato (Cd-ATP). O acúmulo no meio intracelular de cladribina ativada, ou seja, em sua forma fosforilada, leva a apoptose de linfócitos B e T periféricos. Toda a cadeia envolvida culmina na morte celular por apoptose. No entanto, diferentemente de outras drogas modificadores do curso da doença, seu efeito imunossupressor é transitório e a taxa de linfócitos é recuperada aos limites de normalidade dentro de nove meses após a última dose.

Além do mecanismo de morte celular por apoptose, a depleção de linfócitos após o uso de cladribina ocorre de maneira gradual em comparação com as rápidas reduções observadas após a infusão de anticorpos monoclonais através de mecanismos citolíticos. O mecanismo pelo qual a cladribina oral exerce sua ação terapêutica na EM ainda não está completamente elucidado. Entretanto, sabe-se que a EM envolve uma cadeia complexa de eventos nos quais diversos tipos de células imunes são essenciais, como células T e B. Nota-se que após a administração da cladribina, ela atua através de uma redução sustentada de subgrupos de linfócitos B de memória, envolvidos no processo fisiopatológico da doença, o que provavelmente está relacionado a eficácia sustentada da cladribina.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Cladribina
Nome comercial	Mavenclad®
Apresentação	Comprimidos 10 mg
Detentor do registro	Merck S.A.
Fabricante	Merck S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes adultos com Esclerose Múltipla Recorrente altamente ativa.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com Esclerose Múltipla Recorrente altamente ativa
Posologia e Forma de Administração	3,5 mg/kg de peso corporal em 2 anos, administrada como 1 ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano. Cada ciclo de tratamento consiste em 2 semanas de uso do medicamento, o primeiro ciclo no primeiro mês e o segundo ciclo no segundo mês do respectivo ano de tratamento. Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias nos quais o paciente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal.
Patente	O produto possui Processo nº PI 0517132-6 com data de depósito em 20/12/2005, data da concessão do registro em 18/02/2020 com vigência até 18/02/2030.

Fonte: Bula(32)

Contraindicações: Hipersensibilidade à cladribina ou a qualquer um dos excipientes do comprimido. Infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Infecção crônica ativa (tuberculose ou hepatite). Início do tratamento com cladribina em pacientes imunocomprometidos, incluindo pacientes atualmente recebendo terapia com imunossuppressores ou mielossuppressores (ver “Interações medicamentosas”). Malignidade ativa. Insuficiência renal moderada ou grave (depuração da creatinina < 60 ml/min) (ver “Farmacocinética”). Gravidez e lactação (ver “Gravidez e lactação”).

Cuidados e Precauções:

- Monitoramento hematológico: O efeito sobre a contagem de linfócitos é dose-dependente. Nos estudos clínicos também foram observadas reduções na contagem de neutrófilos, na contagem de hemácias, no hematócrito, na hemoglobina ou na contagem de plaquetas em comparação aos valores basais, embora esses parâmetros geralmente tenham permanecido dentro dos limites da normalidade.

- Infecções: A cladribina pode reduzir as defesas imunológicas do organismo e pode aumentar a probabilidade de infecções, como tuberculose B e C, e quando paciente não foi exposto ao vírus, como Varicella Zoster.

- Neoplasias malignas: Pacientes que fizeram uso de Cladribina tiveram maior incidência de malignidade. Desta forma, todos com histórico ou não de neoplasias, devem ser orientados a seguirem as diretrizes padrão de triagem de câncer.

- Lesão hepática: Quando elevações inexplicáveis das enzimas hepáticas ou sintomas sugestivos de disfunção hepática (por exemplo, náusea inexplicada, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia e/ou urina escura), as transaminases séricas e a bilirrubina total devem ser dosadas imediatamente e o tratamento com cladribina deve ser interrompido ou descontinuado, o que for mais apropriado.

- Contracepção: Mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar por meio de métodos contraceptivos eficazes durante tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose (ver “Interações medicamentosas”).

Pacientes do sexo masculino devem tomar precauções para evitar engravidar sua parceira durante tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose.

- Transfusões de sangue: Em pacientes que necessitam de transfusão de sangue, a irradiação dos componentes celulares sanguíneos é recomendada antes da administração, para evitar a doença do enxerto contra hospedeiro relacionada à transfusão. Recomenda-se consulta a um hematologista.

- Mudança de tratamento para cladribina ou desta para outro: Em pacientes que foram anteriormente tratados com agentes imunomoduladores ou imunossuppressores, devem ser considerados o modo de ação e a duração do efeito do outro medicamento antes do início de MAVENCLAD®. Um efeito aditivo potencial no sistema imune também deve ser considerado quando estes agentes são utilizados após o tratamento com MAVENCLAD® (ver “Interações medicamentosas”). Ao se mudar de um agente de EM com risco de LEMP, recomenda-se realizar uma RMN encefálica basal (ver o item “Infecções”, acima).

- População pediátrica: A segurança e eficácia de MAVENCLAD® em pacientes pediátricos com EM não foram estabelecidas.

- Idosos: Estudos clínicos com cladribina oral não incluíram pacientes com mais de 65 anos de idade; portanto, não se sabe se eles respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens. Recomenda-se cautela quando MAVENCLAD® for utilizado em pacientes idosos, levando em consideração a maior frequência potencial da diminuição da função hepática ou renal, doenças concomitantes e outros tratamentos medicamentosos.

- Insuficiência renal: Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina de 60 a 89 ml/min), nenhum ajuste de dose é considerado necessário (ver “Farmacocinética”). A segurança e eficácia em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave não foram estabelecidas. Portanto, MAVENCLAD® é contraindicado nesses pacientes (ver “Contraindicações”).

- Insuficiência hepática: Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Embora a importância da função hepática para a eliminação da cladribina seja considerada insignificante (ver “Farmacocinética”), na ausência de dados, o uso de MAVENCLAD® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classificação de Child-Pugh de > 6).

- Intolerância à frutose: MAVENCLAD® contém sorbitol. Portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com intolerância à frutose.

- Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: MAVENCLAD® não possui nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

- Gravidez e lactação. Contraceção em homens e mulheres: Antes do início do tratamento, tanto no ano 1 quanto no ano 2, as mulheres com potencial para engravidar e os homens que podem potencialmente ter um filho devem ser aconselhados em relação ao risco potencial grave para o feto e à necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes. Em mulheres com potencial para engravidar, a gravidez deve ser excluída antes do início do MAVENCLAD® no ano 1 e no ano 2, e prevenida através da utilização de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose. As mulheres que utilizam contraceptivos hormonais com ação sistêmica devem adicionar um método de barreira durante o tratamento com cladribina e por pelo menos 4 semanas após a última dose em cada ano do tratamento (ver “Interações medicamentosas”). Mulheres que engravidarem durante terapêutica com MAVENCLAD® devem descontinuar o tratamento. Como a cladribina interfere com a síntese de DNA, podem ser esperados efeitos adversos na gametogênese humana (ver “Dados de segurança pré-clínica”). Portanto, pacientes do sexo masculino devem tomar precauções para evitar engravidar sua parceira durante tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose.

- Gestação: Com base na experiência em seres humanos com outras substâncias que inibem a síntese de DNA, a cladribina pode causar malformações congênitas quando administrada durante a gravidez.

- Lactação: Não se sabe se a cladribina é excretada no leite materno. Devido ao potencial de reações adversas graves nos lactentes, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com MAVENCLAD® e durante 1 semana após a última dose (ver “Contraindicações”).

- Fertilidade: Não foram observados efeitos sobre a fertilidade ou função reprodutora da prole em camundongos. No entanto, efeitos testiculares foram observados em camundongos e macacos (ver “Dados de segurança pré-clínica”).

O efeito de cladribina na fertilidade masculina é desconhecido.

Eventos adversos: As reações adversas mais clinicamente relevantes relatadas em pacientes com EM que receberam cladribina na dose cumulativa recomendada de 3,5 mg/kg durante 2 anos nos estudos clínicos foram linfopenia e Herpes zoster. A incidência de Herpes zoster foi mais elevada durante o período de linfopenia de grau 3 ou 4 (< 500 a 200 células/mm³ ou < 200 células/mm³) em comparação ao período em que os pacientes não estavam apresentando linfopenia de grau 3 ou 4 (ver “Advertências e precauções”). As reações adversas descritas abaixo são derivadas dos dados agrupados de estudos clínicos na EM nos quais a cladribina oral foi usada como monoterapia em uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg. A base de dados de segurança desses estudos compreende 923 pacientes.

As frequências são definidas em: Muito comuns ($\geq 1/10$), Comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), Incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), Muito raras ($< 1/10.000$).

Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Infecções e infestações:

Comuns: Herpes oral, Herpes zoster com acometimento de dermatômo.

Muito raro: Tuberculose.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Muito comum: Linfopenia*.

Comuns: Diminuição da contagem de neutrófilos**.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo

Comuns: Erupção cutânea, alopecia.

* inclui os termos linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos

** inclui os termos neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos

Experiência pós-marketing Distúrbios do sistema imune:

Comuns: hipersensibilidade, incluindo prurido, urticária, erupção cutânea e casos raros de angioedema.

Linfopenia: Nos estudos clínicos, 20% a 25% dos pacientes tratados com uma dose cumulativa de cladribina de 3,5 mg/kg durante 2 anos como monoterapia desenvolveram linfopenia transitória de grau 3 ou 4, com base nos valores laboratoriais. A linfopenia grau 4 foi observada em menos de 1% dos pacientes. A maior proporção de pacientes com linfopenia de grau 3 ou 4 foi observada 2 meses após a primeira dose de cladribina em cada ano (4,0% e 11,3% de pacientes com linfopenia de grau 3 no ano 1 e no ano 2; 0% e 0,4% dos pacientes com linfopenia de grau 4 no ano 1 e no ano 2). A previsão é que a maioria dos pacientes retorne às contagens normais de linfócitos ou para linfopenia de grau 1 em um período de 9 meses. Para diminuir o risco de linfopenia grave, as contagens de linfócitos devem ser realizadas antes, durante e depois do tratamento com cladribina (ver “Advertências e precauções”) e seguidos rigorosamente os critérios para início e continuação do tratamento com cladribina (ver “Posologia”).

Neoplasias malignas: Nos estudos clínicos e de acompanhamento em longo prazo de pacientes tratados com uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg de cladribina oral, neoplasias malignas foram observadas mais frequentemente em pacientes tratados com cladribina (10 eventos em 3.414 pacientes/ano [0,29 eventos por 100 pacientes/ano]) em comparação aos pacientes que receberam placebo (3 eventos em 2.022 pacientes/ano [0,15 eventos por 100 pacientes/ano]).

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3 - Preço proposto pelo demandante para incorporação.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Cladribina oral, 10mg cp x 1	R\$ 4.982,45 por comprimido, (PMVG 18%)	R\$ 10.441,30 por comprimido	R\$ 9.802,15 em 11/05/2023

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê, preço sem imposto (PIS/COFINS) e ajustado e com PMVG 18%. OBS: A cladribina não se encontra desonerada de ICMS.

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), 07 de fevereiro de 2023;

³ Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

No dossiê, o valor proposto pelo demandante foi de R\$ 3.868,95 por comprimido, que corresponderia a um desconto de aproximadamente 52,28% frente ao PMVG 0% (R\$ 8.107,83, CMED em fevereiro de 2023) pois a cladribina oral goza de isenção de PIS/COFINS, sendo um produto de lista positiva e considerou a desoneração de ICMS após incorporação do produto. No entanto, o uso do PMVG 0% não é recomendado, e o desconto de 52,28% foi realizado sobre o PMVG 0% desatualizado, no momento da análise. Desta forma, no Quadro 3, podemos observar os valores ajustados, utilizados na avaliação econômica, com o desconto de 52,28% sobre o PMVG 18% atualizado, no valor de R\$ 4.982,45 por comprimido.

6. Evidências clínicas

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Merck S.A. sobre eficácia e segurança do medicamento cladribina oral, para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa, como primeira linha de tratamento, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde, como alternativa ao tratamento com natalizumabe.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante realizou revisões sistemáticas para 3 cenários diferentes (Cladribina oral vs placebo; Natalizumabe vs placebo e Cladribina vs Natalizumabe), mas só será considerado as evidências que envolvem o cenário da incorporação, sendo assim o demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Mesmo entendendo que as evidências primárias de comparação com placebo fazem parte do contexto da pergunta e estarem sintetizadas na revisão sistemática em rede, estas evidências primárias não serão detalhadas neste documento.

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

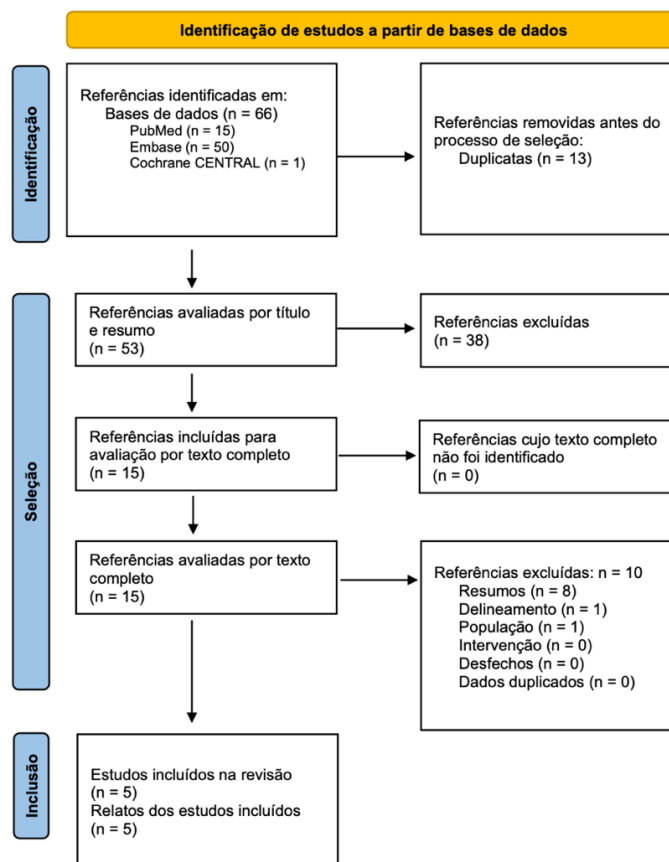
População	Esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa
Intervenção (tecnologia)	Cladribina oral
Comparador	Natalizumabe
Desfechos (Outcomes)	Eficácia primário: surtos (considerando taxa de surtos, recidiva ou manutenção da resposta). Eficácia secundários: incapacidades (incluindo EDSS), lesões identificadas por ressonância, NEDA, qualidade de vida.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com e sem meta-análises, comparações indiretas de ensaios clínicos randomizados.

Pergunta: Cladribina oral é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa quando comparado ao natalizumabe?

O demandante realizou as buscas eletrônicas em 28 de novembro de 2022 nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL, de forma ampla e com descritores combinados para que a busca fosse altamente sensível. Não foram incluídos filtros com restrições de data e idioma de publicação. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas no **Erro! Fonte de referência não encontrada.** e seguiu a estratégia PICO da REF_Ref88200179 \h * MERGEFORMAT Tabela 1. O fluxograma, elaborado pelo demandante, dos estudos selecionados se encontra na

Figura 2.

Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do demandante, Merck.



A secretaria executiva da CONITEC, mesmo entendendo que a estratégia de busca e seleção dos artigos estava adequada e seguia as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde(33), atualizou a busca nas bases de dados, no dia 28 de março de 2023 e não identificou estudos adicionais que contemplam a pergunta PICO desta demanda.

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, foram identificadas 53 referências únicas, das quais 15 foram selecionadas para a avaliação do texto completo e 4 estudos foram selecionados como evidências deste dossiê.

Quadro 4 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Siddiqui e cols. 2018(34)	X	-
Berardi e cols. 2019(35)	X	-
Piasecka-Stryczyńska e cols. 2022(36)	-	NMA estudos observacionais e n pequeno nas comparações e população não específica: alto risco de viés

Śladowska e cols. 2022(37)	X	-
Pakpoor e cols., 2015(38)	X	-

6.2 Desfechos analisados pela evidência Clínica.

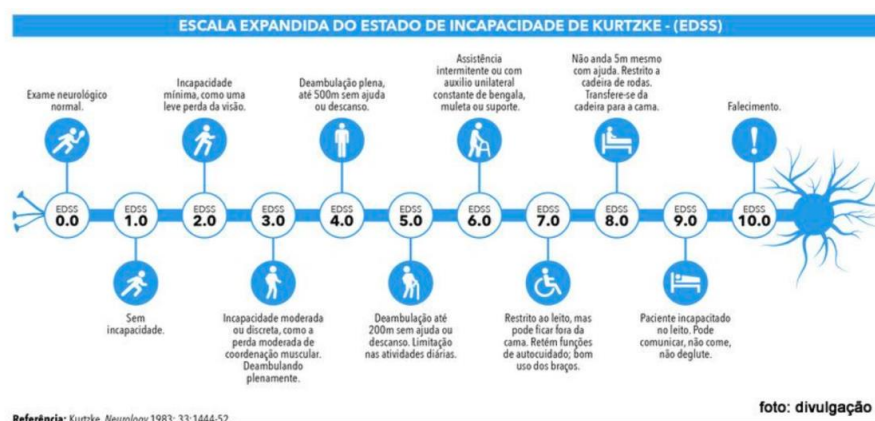
Após seleção dos estudos, identificamos que não há estudos clínicos de comparação direta (*head-to-head*) entre a cladribina oral vs natalizumabe. Assim, as evidências da comparação entre as tecnologias foram feita considerando a as revisões sistemáticas com metanálise de comparação indireta,(34).

Entre os objetivos do manejo no tratamento da doença está o controle dos surtos que levam a progressão da doença, e que também podem estar acompanhadas de alteração da imagem de RM que mostram avanço nas lesões no SNC.

Desta forma, a ocorrência do surto é o desfecho clinicamente relevante(39), e que impactam na escala expandida do estado de incapacidade (EDSS – do inglês *Expanded Disability Status Scale*, escala de 0 a 10, maiores valores indicam mais acometimento), Figura 3.

Outro desfecho secundário, mas importante, é a proporção de pacientes sem surto com progressão sustentada da incapacidade em um tempo determinado (3 e 6 meses), CDP3M e CDP6M. Desfechos de alteração de imagem na ressonância magnética (RM) também são consideradas relevantes pois indicam o avanço da doença, principalmente quando combinada com a ocorrência de surtos. O desfecho NEDA (do inglês, *No Evidence of Disease Activity*) tem surgido como uma medida de desfecho de eficácia por indicar a parada da progressão da doença em todas as suas formas.

Figura 3. Escala EDSS – escala expandida do estado de incapacidade



Fonte: Dossiê do demandante

Os resultados advindos da NMA de Siddiqui e cols.(39) realizaram uma metanálise de forma indireta os resultados dos ensaios clínicos com comparador placebo, e o tamanho do efeito estão apresentados na Tabela 2. Os valores mostram que não houve diferença entre os desfechos analisados, note que o risco relativo (RR), o *Odds Ratio* (OR) e o *Hazard Ratio* (HR) são razões e desta forma, o valor 1 que está dentro do intervalo de confiança de 95% (IC95%) e dado o largo intervalo de confiança, há incerteza sobre qual tecnologia é superior, não inferior ou similar.

Tabela 2. Desfechos avaliados na revisão sistemática de Siddiqui e colaboradores(34) na população intention to treat (ITT), EMRR ativa.

Cladribina oral vs natalizumabe	
Taxa anualizada de surto	RR 1,22 (0,89 a 1,68)
CDP3M^a	HR 1,10 (0,58 a 2,07)
CDP6M^a	HR 1,21 (0,52 a 2,77)
NEDA^a	OR 0,64 (0,35 a 1,12)
Pacientes livre de surtos	OR 0,90 (0,53 a 1,54)
EA	OR 2,70 (0,96 a 7,93)

^a Avaliado em 24 meses. Dados apresentados como estimativa de efeito (ICr 95%). CDP3M: progressão confirmada de incapacidade por 3 meses (3-month confirmed disability progression); CDP6M: progressão confirmada de incapacidade por 6 meses (6-month confirmed disability progression); EA: eventos adversos; HR: hazard ratio; NEDA: nenhuma evidência de doença ativa (no evidence of disease activity); OR: odds ratio; RR: rate ratio.

Além disso, os dados apresentados na tabela acima são da população que foi denominada ITT (toda a população com EMRR ativa) e não são do subgrupo de EMRRaa, que é diferente na sua classificação em relação ao número de surtos no ano anterior e ter pelo menos 1 surto mesmo sobre tratamento de algum modificador do curso da doença no ano anterior, portanto, pacientes com menor atividade da doença compõe parte desta população ITT. No entanto, para a população específica de EMRRaa a NMA de Siddiqui e cols. não analisou nenhum desfecho por falta de dados neste subgrupo específico. Neste sentido, Berardi e cols. (35) realizaram uma análise de meta-regressão com modelos ajustados pelas características da linha de base da população ITT do estudo de metanálise de Siddiqui e cols. na tentativa de identificar os pacientes com alta atividade. Nem todos os desfechos puderam ser analisados, mas os desfechos taxa anualizada de surto, CDP3M e CDP6M foram realizadas e obtiveram resultados parecidos com a análise da população ITT, Tabela 3.

Tabela 3. Desfechos avaliados na revisão sistemática de Berardi e cols.(35) na população classificada como EMRR altamente ativa.

Cladribina oral vs natalizumabe	
Taxa anualizada de surto	RR 1,16 (0,88 a 1,53)
CDP3M^a	HR 0,97 (0,58 a 1,63)
CDP6M^a	HR 1,08 (0,53 a 2,21)

Os eventos adversos, na comparação entre Cladribina oral vs natalizumabe foram sintetizados de forma mais detalhada e por metodologia de NMA diferente do estudo de Siddiqui e cols(34), pelos autores Śladowska e cols em 2022(37), mas os ensaios clínicos randomizados(40–42) são os mesmos em ambas as revisões. Na Tabela 4 estão os resultados sintetizados das diversas classificações dos eventos adversos. Além disso, Pakpoor e cols.(38) olharam para a taxa de câncer nos pacientes expostos aos medicamentos nos mesmos ensaios clínicos e encontraram que a taxa de câncer foi de 0,34% [IC95% 0,07 a 1,03] para o braço que usou Cladribina e de 0,8% [IC95% 0,27 a 1,91] para o braço que foi exposto ao natalizumabe.

Tabela 4. Desfechos avaliados na revisão sistemática de Śladowska e cols.(37) em pacientes com EMRR.

Cladribina oral vs natalizumabe	
OR (IC 95%)	
Eventos adversos (EA) qualquer	1,98 (0,93 a 4,19)
Eventos adversos sérios (EAS)	1,79 (0,98 a 3,30)
Descontinuação por EA	1,06 (0,29 a 3,86)
EA – Infecções	1,22 (0,80 a 1,88)
EA – Infecções sérias	1,16 (0,32 a 4,19)
EA – Nasofaringite	1,19 (0,73 a 1,94)
EA – Trato urinário	1,05 (0,38 a 2,93)
EA - Fatiga	1,23 (0,53 a 2,85)
EA – Dor de cabeça	2,81 (1,10 a 7,18)

6.3 Certeza geral das evidências

A qualidade das evidências, das revisões sistemáticas(34,43) analisadas, foram avaliadas utilizando a ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para metanálise em rede(44,45).

Inicialmente foi avaliada a evidência direta, constituída de três ensaios clínicos randomizados, um ECR de cladribina oral vs placebo (CLARITY study(46)) e dois ECR natalizumabe vs placebo (40,42). Os estudos são ECR, com baixo risco de viés, e desta forma a avaliação do GRADE para evidência indireta iniciou como alta, a comparação das características dos estudos pode ser vista na Tabela 5, para considerar os domínios aplicados na metodologia GRADE - risco de viés, inconsistência, evidência indireta (*indirectness*), viés de publicação e imprecisão.

Tabela 5. Características dos ensaios clínicos envolvidos na metanálise de comparação indireta.

Nome do Estudo ou Autor	Fase do Estudo e Duração do cegamento	n randomizados [n que completou o estudo]	Tratamento [n avaliado]	Média idade [anos]	Média da duração da doença [anos]	EDSS Média [DP/EP]	% Mulheres	Previamente tratado, n [%]	Tratados com DMT, n [%]	Surtos no ano anterior, n [%]	Surtos em 2 anos anteriores, n [%]	Surtos no ano anterior Média [DP]
Polman e cols. [AFFIRM]	III, duplo-cego, 120 semanas	942 [856]	Natalizumabe 300mg a cada 4 sem [627]	35,6	NR	2,3 [1,2]	72	53 [8,5]	NR	621 [99,0]	NR	1,5
			Placebo [315]	36,7	NR	2,3 [1,2]	67	26 [8,3]	NR	309 [98,1]	NR	1,5
Giovannoni e cols. [CLARITY]	III, duplo-cego, 96 semanas	1326 [1165]	Cladribine 3,5 mg/kg [433]	37,9	NR	2,8 [1,2]	68,8	NR	113 [26,1]	433 [100]	NR	NR
			Placebo [437]	38,7	NR	2,9 [1,3]	65,9	NR	142 [32,5]	437 [100]	NR	NR
Saida e cols.	II, duplo-cego, 24 semanas	94 [89]	Natalizumabe 300mg a cada 4 sem [47]	37,7	5,9	2,5 [1,6]	72	117 [29]	117 [29]	NR	NR	2 [1,2]
			Placebo [47]	35,1	5,1	2,1 [1,5]	68	113 [27]	113 [27]	NR	NR	1,9 [1]

NR= Não relatado;

Na




Tabela 6 podemos observar os critérios de inclusão da amostra nos ECR, que difere um pouco da população indicada para incorporação no SUS. São pacientes com nível de atividade da doença mais leve, pois necessitavam ter apresentados 1 surto da doença no ano anterior e não há informação sobre o número de surtos em 2 anos anteriores e mesmo no estudo que analisou dados ajustados pela linha de base e classificou os pacientes como EMRR de alta atividade não é claro a definição que foi utilizada neste ajuste.

Tabela 6. Critério de inclusão da amostra de pacientes dos estudos que forneceram dados para a metanálise de comparação indireta

Estudo	Critério de inclusão
Polman et al. [AFFIRM]	Pacientes adultos (de 18 a 50 anos) com diagnóstico de EMRR, EDSS= 0 a 5,0, foram submetidos a ressonância magnética (RM) mostrando lesões consistentes com esclerose múltipla e tiveram pelo menos <u>uma recaída clinicamente documentada nos 12 meses anteriores</u> ao início do estudo foram incluídos.
Giovannoni e cols. [CLARITY]	Os pacientes eram elegíveis se tivessem recebido um diagnóstico de esclerose múltipla remitente-recorrente (de acordo com os critérios de McDonald), tivessem lesões consistentes com esclerose múltipla na ressonância magnética (MRI) (de acordo com os critérios de Fazekas), tivessem tido pelo menos <u>uma recaída dentro de 12 meses antes da entrada no estudo</u> , EDSS<5,5.
Saida et al.	Pacientes japoneses com idades (18 a 65 anos) com diagnóstico de EMRR conforme definido pelos critérios revisados de McDonald. EDSS<5,5. Os pacientes deveriam ter experimentado pelo menos <u>uma exacerbação clínica de EM no ano anterior</u> .

Um dos domínios que são avaliados na evidência indireta é o de intransitividade, que avalia possíveis diferenças entre os fatores preditivos de desfechos entre os estudos (cladribina oral em vs placebo e os estudos que avaliaram natalizumabe vs placebo). Se houvesse evidência proveniente da rede de evidência direta avaliaria-se o domínio incoerência, que é a diferença entre as estimativas diretas e indiretas, mas não há estudos de comparação direta para cladribina vs natalizumabe. E então, chega-se ao final do julgamento.

Fator específico para metanálises em rede que afeta a qualidade da evidência é a intransitividade, que pode ser definida como um desequilíbrio dos modificadores de efeito entre as diferentes comparações da rede e também em relação ao cenário que a evidência está sendo analisada. Para a avaliação da intransitividade, podemos observar na Tabela 5, que foram semelhantes nos estudos AFFIRM, CLARITY e Saida e cols, mas parte dos pacientes podem ter a atividade da doença diferente da população do PICO deste relatório, desta forma, rebaixamos a evidência neste ponto. Algumas limitações foram observadas, no critério de imprecisão, é evidente um amplo intervalo de credibilidade, e no critério de evidência indireta, principalmente para o desfecho “Ausência de atividade da doença” que não foi analisada com dados ajustados e só há resultados da população ITT.




Tabela 7 está o *template* do GRADE mostrando os pontos descritos acima, com o julgamento separado por desfecho.

Algumas limitações foram observadas, no critério de imprecisão, é evidente um amplo intervalo de credibilidade, e no critério de evidência indireta, principalmente para o desfecho “Ausência de atividade da doença” que não foi analisada com dados ajustados e só há resultados da população ITT.

Tabela 7. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com EMRRaa com cladribina, comparado a natalizumabe, a partir da metodologia GRADE.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cladribina	Natalizumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Taxa anualizada de surtos (avaliado com: RR)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	60/433 (13.9%)	153/674 (22.7%)	RR 1.16 (0.88 para 1.53)	36 mais por 1.000 (de 27 menos para 120 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Progressão da incapacidade sustentada em 6 meses (seguimento: média 24 meses; avaliado com: HR)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	443 participantes	674 participantes	HR 1.08 (0.53 para 2.21) [Progressão da incapacidade sustentada em 6 meses]	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
							-	0.0%		-- por 1.000 (de -- para --)		
Progressão da incapacidade sustentada em 3 meses (seguimento: média 24 meses; avaliado com: HR)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	443 participantes	674 participantes	HR 0.97 (0.58 para 1.63) [Progressão da incapacidade sustentada em 3 meses]	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
							-	0.0%		-- por 1.000 (de -- para --)		
Livre de surto (seguimento: média 24 meses; avaliado com: OR)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	grave ^c	grave ^d	nenhum	345/433 (79.7%)	454/627 (72.4%)	OR 0.90 (0.53 para 1.54)	22 menos por 1.000 (de 142 menos para 78 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
							-	0.0%		0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)		

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cladribina	Natalizumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Ausência de evidência de atividade da doença (seguimento: média 24 meses; avaliado com: OR)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	muito grave ^e	grave ^d	nenhum		0.0%	OR 0.64 (0.35 para 1.12)	1 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

Efeitos adversos (qualquer) (seguimento: média 24 meses; avaliado com: OR)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	não grave ^f	grave ^d	nenhum			OR 2.70 (0.35 para 7.93)	3 menos por 1.000 (de 8 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	--------------------	--------	--	--	------------------------------------	---	------------------	------------

Evento adverso sério (seguimento: média 24 meses; avaliado com: OR)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	não grave ^f	grave ^d	nenhum			OR 1.79 (0.98 para 3.30)	2 menos por 1.000 (de 3 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	--------------------	--------	--	--	------------------------------------	---	------------------	---------

Descontinuação por evento adverso (seguimento: média 24 meses; avaliado com: OR)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	não grave ^f	grave ^d	nenhum			OR 1.06 (0.29 para 3.86)	1 menos por 1.000 (de 4 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	------------------------	-----------	------------------------	--------------------	--------	--	--	------------------------------------	---	------------------	------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

a. Os estudos incluídos apresentaram metodologia que cumprem os quesitos de baixo risco de viés para todos os domínios avaliados.

b. Não há dados de heterogeneidade calculada. Pois há apenas um estudo que avaliou a comparação cladribina vs placebo, e dois estudos que avaliaram a comparação natalizumabe vs placebo apresentaram resultados similares entre si, apesar da diferença no seguimento.

c. Apesar da estimativa do tamanho de efeito analisado com ajustes, separando uma análise especificamente de pacientes classificados como EMRR altamente ativa, há possibilidade de diferenças da população alvo no contexto do SUS. A saber, nível de atividade da doença, tratamentos prévios e nível de incapacidade no momento (escala EDSS).

d. Como o número de estudos e consequentemente o número de indivíduos expostos aos medicamentos não são grandes, o Intervalo de credibilidade são largos

e. A população ITT mistura níveis de atividade da doença, tratamentos prévios e nível de disfunção (escore EDSS)

f. Apesar de a evidência considerar a população total do estudo, que não incluiu apenas pacientes com EMRR altamente ativa, não há motivos para esperar que a incidência de eventos adversos varie de acordo com a atividade da doença

7. Evidências econômicas

7.1 Evidências de estudos econômicos

O demandante realizou busca estruturada por estudos de custo efetividade na literatura [Pubmed, 13 de janeiro 2023, estratégia utilizada: (cladribine AND natalizumab) AND (cost-effectiveness OR qaly OR economic)]. Foram identificados 21 artigos, sendo 8 relevantes para a questão de pesquisa. No entanto modelos de outros países ajudam na modelagem, no entanto, os custos e o sistema de saúde podem ser muito diferentes, desta forma, detalhes desta revisão não serão avaliados por esta comissão e podem ser acessados no dossiê do demandante.

No entanto, importante observar nos achados da busca por estudos econômicos que a análise de custo-efetividade da cladribina no tratamento da EMRR foi o modelo mais utilizado nos estudos, 75%, e somente 25% dos estudos identificados, são estudos de custo-minimização.

7.2. Avaliação econômica

O Quadro 5 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	O demandante apresentou metanálise indireta na comparação entre a cladribina vs natalizumabe, com resultados de não diferença entre as tecnologias. Desta forma, justificando a escolha do modelo. No entanto, há limitações que colocam incerteza se este é o modelo mais adequado para a análise econômica.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Cladribina oral x Natalizumabe	Adequado, seguindo o atual PCDT-EM
População em estudo e Subgrupos	Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR) altamente ativa	Adequado, seguindo o atual PCDT-EM
Desfecho(s) de saúde utilizados	Custos de aquisição e administração de medicamentos, monitoramento e efeitos adversos	Assumindo o pressuposto de não superioridade/inferioridade comparado ao natalizumabe, está adequado.
Horizonte temporal	10 anos	O horizonte temporal é sensível para análise, dado a posologia da cladribina que

		é realizada nos 2 primeiros anos de tratamento. Além disso, o seguimento de falha a cladribina não está adequado para o atual PCDT-EM. Pelo entendimento do dossiê, a cladribina seria opção de 1ª linha de tratamento e a recorrência não teria como posologia o uso do natalizumabe e sim o alentuzumabe.
Taxa de desconto	5%	Adequado, pois está dentro da recomendação das diretrizes metodológicas
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS)	Adequado, seguindo o atual PCDT-EM
Medidas da efetividade	Taxa de surto. Foi assumido que é similar ao atual tratamento preconizado pelo PCDT-EM	A não superioridade/inferioridade comparativa ao natalizumabe ainda tem qualidade da evidência muito baixa.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não se aplica.	Foi apresentado o desfecho em diferença monetária em reais (R\$), estudo de custo-minimização.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	- Cladribina R\$ 60.762,10 ± 12.949,30 por ano, (posologia são 2 anos de tratamento) para cada paciente.	Os custos não devem ser comparados de forma direta, pois a posologia é diferente de cada tecnologia
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Não se aplica, dados apresentados em moeda local. Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Custo-minimização	A análise de custo-minimização tem sido tema de debate, pois assumir similaridade entre a eficácia das tecnologias não é de fácil conclusão/aceitação, principalmente quando a evidência ainda contém incertezas.
Pressupostos do modelo	- Não diferença entre Cladribina (I) e Natalizumabe (C). - Falha da cladribina o paciente receberia a indicação do natalizumabe	Na falha da cladribina, o natalizumabe não deveria ser o medicamento de escolha, e sim o alentuzumabe.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Univariada	É recomendado uso de método probabilístico em conjunto com univariada.

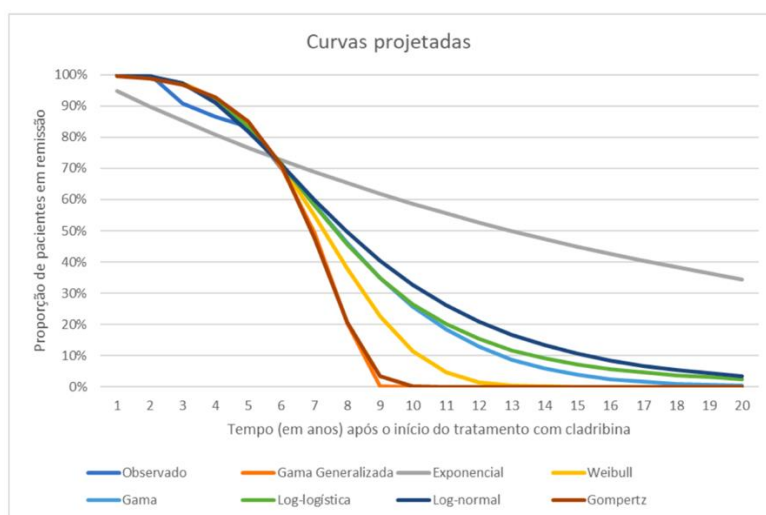
Uma análise de custo-minimização foi desenvolvida com base na eficácia similar da cladribina oral e o natalizumabe no tratamento da EMRRaa, pois foi assumido que os desfechos são similares na prática clínica. Para a intervenção, o paciente inicia com o uso de cladribina oral, sendo utilizado no ano 1 e no ano 2. No caso de falha terapêutica, o paciente passa a utilizar o natalizumabe. A falha terapêutica, foi assumida quando o paciente tem um novo surto da doença, que é mais sensível/precoce que o critério do PCDT vigente, que se considera falha terapêutica a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo quatro novas lesões em T2 ao exame

de RM no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado. No entanto, após discussão com especialista a Conitec entendeu que o uso do natalizumabe na falha a cladribina, colocaria os pacientes sob maior risco do desenvolvimento de LEMP, e assim o alentuzumabe seria o tratamento de escolha para este cenário.

Para o comparador, natalizumabe, foi assumido que pacientes em uso de natalizumabe não iriam apresentar falha terapêutica ao longo do modelo, no entanto, apesar da taxa de falha ser relativamente baixa, o alentuzumabe deveria ser o tratamento de escolha.

O horizonte temporal foi definido, pelo demandante, em 10 anos. A justificativa para essa escolha é que o estudo CLASSIC-MS mostra resultados com mediana de 10,9 anos da manutenção da efetividade do tratamento em 55,8% dos pacientes e foi apresentado uma análise de sensibilidade considerando horizonte temporal de 5 e de 20 anos. A taxa de falha da cladribina oral, foi obtida através dos dados dos estudos CLARITY e sua extensão, que tinham dados disponíveis até o sexto ano, e desta forma foi realizada uma extrapolação dos dados com uma curva de distribuição para os demais períodos (testadas as distribuições: exponencial, gama, gama generalizada, Gompertz, log-logística, log-normal e Weibull, Figura 4), a log-normal foi utilizada no caso base, pois o ajuste visual estava mais adequado nos seis primeiros anos de dados de vida real e a estimativa de remissão em 10 anos de 32% (mais próxima ao observado na extensão do estudo CLASSIC-MS [55,8% em 10,9 anos] do que as demais distribuições. Uma análise de sensibilidade foi apresentada com as diferentes distribuições de forma a avaliar a consistência dos resultados. A falha foi atribuída na metade do intervalo (ciclo), ou seja, após seis meses.

Figura 4. Parametrização das curvas de manutenção da remissão após o uso de cladribina oral.



Os dados projetados foram utilizados apenas a partir do sétimo ano, sendo os dados até o sexto ano utilizados conforme observado nos estudos CLARITY e CLARITY-EXT.

Fonte: Dossiê do demandante.

Os dados demográficos são importantes para a análise devido a posologia da cladribina oral ter relação com o peso dos indivíduos, Tabela 8. Detalhes dos custos de acompanhamento clínico e de manejo das complicações podem ser encontrados no dossiê do demandante.

Tabela 8. Parâmetros utilizados no modelo de custo-minimização.

Parâmetro	Valor	Fonte
Sexo feminino	73,3%	Ministério da Saúde (47)
Peso	Homens: 74,6 ± 13,9 kg Mulheres: 63,8 ± 13,9 kg	IBGE – POF 2008-9 111 CLARITY (46)
Taxa de falha (cladribina oral)	Ano 3: 9,3%; Ano 4: 4,2%; Ano 5: 3,2%; Ano 6: 13,4%	NICE 2019 (48)
Custo cladribina oral (10mg)	R\$ 3.868,95	Valor proposto
Custo natalizumabe (300mg)	R\$ 1.843,25	Ministério da Saúde (49)
Custo administração natalizumabe (endovenoso)	R\$ 6,93	Estimado (SIGTAP)
Custo acompanhamento clínico		
Cladribina oral (ano)	R\$ 311,08	Estimado (SIGTAP)
Natalizumabe (ano)	R\$ 729,92	Estimado (SIGTAP)
Custo com manejo de complicações		
Cladribina oral (ano)	R\$ 30,29	Estimado (SIGTAP e BPS)
Natalizumabe (ano)	R\$ 17,96	Estimado (SIGTAP e BPS)

Na Tabela 9 e Tabela 10 estão apresentados os custos anuais com cada alternativa da análise, sem custos de acompanhamento clínico e de manejo das complicações (os custos de acompanhamento clínico e de manejo das complicações estão na Tabela 8). O detalhamento é relevante, devido a posologia de cada medicamento, sendo que os custos da cladribina ocorrerem nos dois primeiros anos e seriam somados aos custos do natalizumabe nos pacientes que apresentarem falha, no cenário encaminhado pelo demandante, ou ao alentuzumabe no cenário identificado como mais correto, e os custos do braço natalizumabe ocorrem em todos os anos que o medicamento estiver sob uso.

O alemtuzumabe tem a seguinte posologia: dose recomendada de alentuzumabe é 12 mg/dia, administrada por infusão intravenosa por dois ou mais ciclos de tratamento, sendo o tratamento inicial com dois ciclos (primeiro ciclo de tratamento = 12 mg/dia, durante cinco dias consecutivos [dose total de 60 mg]; e o segundo ciclo de tratamento = 12 mg/dia, durante três dias consecutivos [dose total de 36 mg], administrados doze meses depois do primeiro ciclo de tratamento). Além disso, ciclos adicionais, conforme necessidade, podem ser administrados (terceiro ou quartos ciclos de tratamento = 12 mg/dia, durante três dias consecutivos [dose total de 36 mg], administrados pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior). Atualmente o alentuzumabe está sendo comprado pelo valor de R\$ 9.648,54 com 12 mg de alemtuzumabe. Desta forma, para o tratamento de 2 anos iniciais, o custo do tratamento seria de R\$ 96.485,40.

Tabela 9. Custo anual (anos 1 e 2) com o tratamento com cladribina oral, sem custos de acompanhamento clínico e de manejo das complicações.

Peso (kg)	Comprimidos/ano	Custo anual (anos 1 e 2)
< 49,9	8	R\$ 39.859,60
50 – 59,9	10	R\$ 49.824,50
60 – 69,9	12	R\$ 59.789,40
70 – 79,9	14	R\$ 69.754,30
80 – 89,9	15	R\$ 74.736,75
90 – 99,9	17	R\$ 84.701,65
100 – 109,9	19	R\$ 94.666,55
≥ 110	20	R\$ 99.649,00

Tabela 10. Custos anual com natalizumabe, sem custos de acompanhamento clínico e de manejo das complicações.

Medicamento	Custo medicamento	Custo administração	Custo por dose	Frequência de administração	Custo anual
Natalizumabe 300mg	R\$ 1.843,25	R\$ 6,93	R\$ 1850,18	A cada 28 dias	R\$ 24.134,94

7.2.1 Resultados

O demandante realizou uma simulação estocástica, 5.000 simulações, para obter o valor médio do consumo de cladribina, com o uso das características populacionais do Brasil. Desta forma, o consumo médio de cladribina oral foi de $12,23 \pm 2,57$ comprimidos anuais. Assim, o custo anual com a alternativa do uso de cladribina oral foi de R\$ 60.935,36 nos anos 1 e 2, passando a ser de R\$ 311,08 nos anos subsequentes nos pacientes que não apresentaram falha terapêutica e o custo anual com o uso de natalizumabe, considerando o medicamento, administração, acompanhamento clínico e eventos adversos, o total foi estimado em R\$ 24.882,82.

O custo absoluto em 10 anos, sem desconto e com desconto de 5%, pode ser observado na Tabela 11. O uso de cladribina oral promoveu uma economia de R\$ 61.360,13 no custo sem desconto e uma economia de R\$ 35.483,57 na análise com 5% de desconto em 10 anos, no modelo encaminhado pelo demandante.

Tabela 11. Resultados da análise de custo-minimização, encaminhado pelo demandante, com uso de natalizumabe na falha a cladribina.

	Custo: sem desconto	Custo: Desconto 5%
Cladribina oral	R\$ 187.468,04	R\$ 166.261,88
Natalizumabe	R\$ 248.828,17	R\$ 201.745,45
Diferença	-R\$ 61.360,13	-R\$ 35.483,57

O custo absoluto em 10 anos, sem desconto e com desconto de 5%, pode ser observado na Tabela 12. O uso de cladribina oral promoveu uma economia de R\$ 1.426,61 no custo sem desconto e um custo incremental de R\$ 7.404,40 na análise com 5% de desconto em 10 anos, no cenário com uso do alentuzumabe na falha da cladribina.

Tabela 12. Resultados da análise de custo-minimização, novo cenário, com uso de alentuzumabe na falha a cladribina.

	Custo: sem desconto	Custo: Desconto 5%
Cladribina oral	R\$247.401,56	R\$209.149,84
Natalizumabe	R\$ 248.828,17	R\$ 201.745,45
Diferença	-R\$1.426,61	R\$7.404,40

7.3 Análise de sensibilidade

O demandante realizou quatro diferentes análises de sensibilidade univariadas: a) considerando apenas os custos diretos das tecnologias; b) Considerando fator de correção e custos da tabela SIGTAP; c) considerando diferentes distribuições na parametrização das curvas de falha terapêutica d) considerando diferentes horizontes temporais. Importante salientar que o valor da cladribina foi ajustado para PMVG 18% atualizados, utilizando o desconto encaminhado pelo demandante. Abaixo estão apresentadas as análises mais relevantes da análise de sensibilidade.

O demandante encaminhou simulação do cenário com horizonte temporal de 5 e 20 anos, que estão apresentados na Tabela 13, com a simulação utilizando o ajuste do PMVG 18%.

Tabela 13. Resultados da análise de custo-minimização considerando diferentes horizontes temporais, com valor ajustado para PMVG 18%.

	5 anos	10 anos	20 anos
Cladribina oral	R\$127.100,76	R\$ 166.261,88	R\$272.775,42
Natalizumabe	R\$113.116,06	R\$ 201.745,45	R\$325.599,65
Diferença	R\$11.786,39	-R\$ 35.483,57	-R\$52.824,22

No entanto, foi realizado uma análise com cenário utilizando o alentuzumabe na falha da cladribina, Tabela 14.

Tabela 14. Resultados da análise de custo-minimização considerando diferentes horizontes temporais, com valor ajustado para PMVG 18% sob o cenário do alentuzumabe na falha a cladribina.

	5 anos	10 anos	20 anos
Cladribina oral	R\$133.364,92	R\$209.149,84	R\$416.686,05
Natalizumabe	R\$113.116,06	R\$ 201.745,45	R\$325.599,65
Diferença	R\$20.248,86	R\$7.404,40	R\$91.086,40

Os resultados da análise com o uso das diversas distribuições que foram utilizadas para estimar as falhas estão resumidas na Tabela 15, pelo valor da economia em uma simulação de 10 anos.

Tabela 15. Resultados da análise de custo-minimização considerando diferentes distribuições para a parametrização da curva de falha terapêutica, cenário encaminhado pelo demandante (natalizumabe) e cenário com uso do alentuzumabe na falha a cladribina.

Alentuzumabe

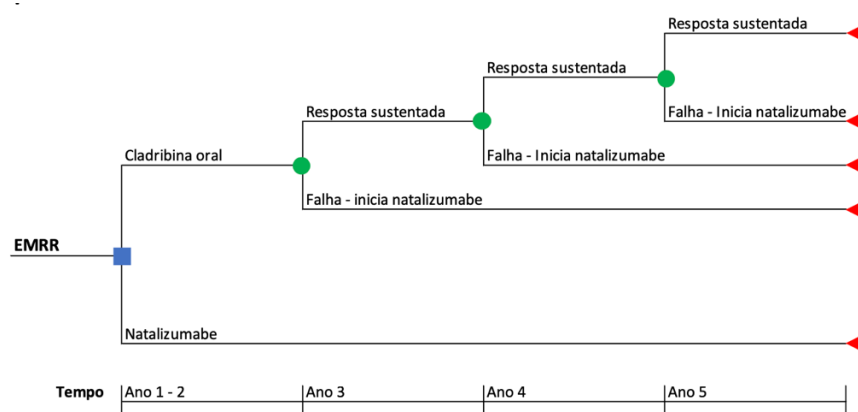
Distribuição	Economia em 10 anos com uso de cladribina oral	
Gama Generalizada	R\$ 19.493,00	R\$38.784,93
Exponencial	R\$ 45.308,13	-R\$11.875,71
Weibull	R\$ 28.032,21	R\$22.027,24
Gama	R\$ 33.183,77	R\$11.917,62
Log-logística	R\$ 33.134,40	R\$12.014,50
Log-normal	R\$ 35.483,57	R\$7.404,40
Gompertz	R\$ 19.794,10	R\$38.194,05

7.4 Impacto orçamentário

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido pelo demandante com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação da cladribina oral no tratamento da EMRR altamente ativa em adultos, sob a perspectiva do SUS.

No cenário alternativo, encaminhado pelo demandante, o paciente inicia com o uso de cladribina oral, sendo utilizado no ano 1 e no ano 2 em dose conforme peso. No caso de falha terapêutica, o paciente passa a utilizar o natalizumabe, enquanto apresentar resposta sustentada, o paciente não utilizará nenhum tratamento específico para EM. Em relação à falha terapêutica, foi assumido pelo demandante que o paciente passará a utilizar natalizumabe caso haja um novo surto da doença. De forma a simplificar o modelo, foi assumido de forma conservadora que pacientes que farão uso de natalizumabe não irão apresentar falha terapêutica ao longo do modelo. O modelo, encaminhado pelo demandante, está ilustrado na Figura 5.

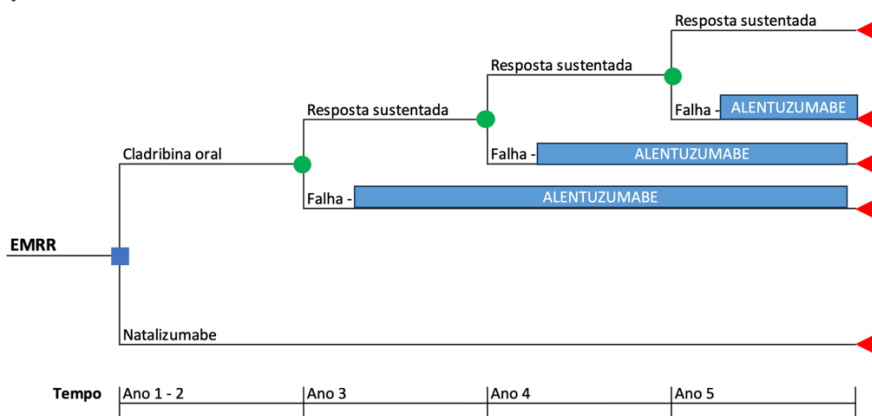
Figura 5. Estrutura do modelo de avaliação de custos e de impacto orçamentário.



Fonte: Dossiê do demandante, elaborado pelo demandante

No entanto, após discussão com especialista, a Conitec entendeu que o uso do natalizumabe na falha da cladribina não é a melhor representação da realidade, pois o retorno ao uso do natalizumabe em pacientes sob risco de LEMP, teriam risco aumentado de LEMP com uso do natalizumabe após o uso da cladribina. Desta forma, a Figura 6, mostra como ficaria o cenário.

Figura 6. Estrutura do modelo de avaliação de custos e de impacto orçamentário, modificado para o cenário com alentuzumabe.



Fonte: Dossiê do demandante, modificado para o novo cenário com alentuzumabe

Os dados de custos foram apresentados no capítulo da análise de custo minimização.

A população elegível ao tratamento foi determinada por meio de uma abordagem por demanda aferida combinada com dados epidemiológicos. Para isso, o demandante recorreu a base de dados do DATASUS. O demandante utilizou dados a partir de junho de 2017, que constavam 14.129 pacientes em tratamento e em junho de 2022 esse número passou a ser de 21.144, mostrando um incremento anual da ordem de 8,4%. Desta forma, foi estimado a população de 2024 a 2028, período simulado pelo modelo. Além disso, através de uma estimativa epidemiológica, foi assumido que 11% dos pacientes possuem doença em alta atividade, sendo elegíveis para tratamento com cladribina oral ou natalizumabe (esse número equivale atualmente à proporção em uso de natalizumabe no SUS em tratamento de primeira ou segunda linha terapêutica).

Assim, foi estimado uma a população potencial de entrada no modelo de 2.733 pacientes para 2024, chegando a 3.481 em 2028, Tabela 16.

Tabela 16. População alvo - projeção (2023-2028).

Ano	Pacientes com EMRR	Pacientes com alta atividade (11%)
2023	22.920	2.521
2024	24.845	2.733
2025	26.932	2.963
2026	29.195	3.211
2027	31.647	3.481
2028	34.305	3.774

Um estudo realizado pelo CMATS do MS utilizou dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado em maio de 2023. A Sala Aberta de Situação em Saúde (Sabeis) é originado dos dados abertos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), unindo todos os subsistemas disponíveis, a fim de se obter dados individualizados e anonimizados dos procedimentos registrados na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (Apac).

Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que tinham o registro de retirada de medicamentos Componente Especializado em Assistência Farmacêutica (Ceaf), conforme o SIGTAP, e que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) era da esclerose múltipla, conforme código G35. Foram excluídos todos os registros que não havia a identificação criptografada do usuário ou que não tinham quantidade aprovada.

Realizou-se uma análise descritiva para verificar a quantidade de usuários totais e novos em uso de natalizumabe ou alentuzumabe para o tratamento da esclerose múltipla por ano. Em seguida, verificou-se a quantidade de usuários totais e novos para todos os medicamentos do Ceaf por ano. Para tal, utilizou-se o PostgreSQL 4.2 para a modelagem dos dados.

Os resultados deste levantamento de dados estão mostrados na Tabela 17 e são dos anos de 2017 até 2022.

Tabela 17. Quantidade de usuários totais em uso de natalizumabe para o tratamento da esclerose múltipla por ano, entre 2017 e 2022, no Sistema Único de Saúde.

Fármacos	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Natalizumabe 300mg (por frasco-ampola)	2.600	2.831	2.865	3.045	4.057	5.204

Como os dados de crescimento foram muito diferentes entre os anos, utilizamos a mediana de aumento anual, 8,2%, para estimar os potenciais usuários da cladribina para ano de 2024 com 6.086 pacientes e chegando a 8.328 em 2028, Tabela 18. No entanto, não é possível distinguir os usuários de natalizumabe que o utilizam como terceira linha de tratamento para esclerose múltipla de baixa ou moderada atividade daqueles que o utilizam como primeira linha para alta atividade. Desta forma, deixamos os dados explícitos para mostrar que o número de usuários potenciais de cladribina pode extrapolar, em quase 2 vezes, se não utilizado com a indicação proposta neste relatório.

Tabela 18. Quantidade de potenciais usuários de natalizumabe, estimado, para o tratamento da esclerose múltipla por ano, entre 2024 e 2028, no Sistema Único de Saúde.

Fármacos	2024	2025	2026	2027	2028
Natalizumabe 300mg (por frasco-ampola)	6.086	6.582	7.119	7.700	8.328

Para estimar a taxa de adoção da cladribina, foi considerado pelo demandante que:

- Há indicação clínica de interrupção do natalizumabe após dois anos de uso em pacientes com elevado risco para LEMP. Conforme análise dos dados do DATASUS (bases até novembro de 2022), 67,1% dos pacientes estão em uso do medicamento há mais de dois anos. Além disso, foi utilizado a estimativa de 57% de prevalência do vírus JC na população. Dessa forma, estima-se que 38,2% ($0,671 * 0,57$) dos casos prevalentes sejam pacientes com indicação clínica de cladribina oral, com alta probabilidade de switch terapêutico.

- Para os casos incidentes, o demandante consideramos que o natalizumabe e a cladribina oral terão participação de mercado semelhante de 50% cada.

Em resumo, na análise do impacto orçamentário apresentada pelo demandante, o pressuposto é que somente os pacientes que estão em uso de natalizumabe a mais de 2 anos e que apresentem o teste positivo para o vírus JC irão migrar para o uso de cladribina, além do compartilhamento de 50% dos novos casos.

Tabela 19. Estimativa de pacientes em uso de cladribina oral e natalizumabe, estimado pelo demandante.

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Pacientes totais	2521	2733	2963	3211	3481	3774
Entrantes		212	230	249	270	292
Switch de natalizumabe para cladribina oral	38,2%					
Uso de cladribina oral	963					
Uso de natalizumabe	1558					
Share dos pacientes entrantes		50%	50%	50%	50%	50%
Uso de cladribina oral		106	115	124	135	146
Uso de natalizumabe		106	115	124	135	146
Combinado						
Uso de cladribina oral^a		1069	1184	1308	1443	1589
Uso de natalizumabe		1664	1779	1903	2038	2184
Curva de adoção bruta		39,1%	40,0%	40,7%	41,5%	42,1%

7.4.1 Resultados da análise do impacto orçamentário

O custo estimado de um paciente em tratamento com natalizumabe é de R\$ 124.414,09 em cinco anos, desse valor, 96,6% correspondem a custos do medicamento e de sua administração. O custo médio de tratamento com a estratégia de início com cladribina oral foi de R\$ 139.786,55 em 5 anos. O custo anual é apresentado na Tabela 20.

Tabela 20. Custo médio anual por paciente.

	Cladribina oral	Natalizumabe	Diferença ajustada (PMVG 18%)
Ano 1	R\$ 61.353,46	R\$ 24.882,82	R\$36.470,65
Ano 2	R\$ 61.353,46	R\$ 24.882,82	R\$36.470,65
Ano 3	R\$ 2.569,22	R\$ 24.882,82	-R\$22.313,59

Ano 4	R\$5.928,18	R\$ 24.882,82	-R\$18.954,64
Ano 5	R\$7.834,95	R\$ 24.882,82	-R\$17.047,87
Média anual	R\$27.807,85	R\$ 24.882,82	R\$2.925,04
Total	R\$ 139.039,27	R\$ 124.414,09	R\$ 14.625,19

Para a análise do cenário base (taxa de adoção de 38,2% casos prevalentes e de 50% casos incidentes), a população dos cenários atual e alternativo, de acordo com o medicamento em uso, estão apresentados na Tabela 21.

Tabela 21. Estimativa do número de pacientes em uso de natalizumabe e de cladribina oral no SUS (2024 a 2028).

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual					
Pacientes	2733	2963	3211	3481	3774
Tratados com natalizumabe	2733	2963	3211	3481	3774
Tratados com cladribina oral	0	0	0	0	0
Cenário alternativo					
Pacientes	2733	2963	3211	3481	3774
Tratados com natalizumabe	1664	1779	1903	2038	2184
Tratados com Cladribina	1069	1184	1308	1443	1589
Ano 1 (2024)	1069	115	124	135	146
Ano 2 (2025)		1069	115	124	135
Ano 3 (2026)			1069	115	124
Ano 4 (2027)				1069	115
Ano 5 (2028)					1069

Baseado nessas projeções populacionais e nos custos dos medicamentos, o cenário alterativo teria um impacto orçamentário de R\$ 38.986.875,00 e de R\$ 43.173.183,00 no primeiro e no segundo ano após incorporação e uma economia de aproximadamente R\$ 14 milhões nos anos consecutivos. Desta forma, ao longo dos 5 anos, um custo incremental de quase R\$ 41 milhões em 5 anos, no cenário proposto pelo demandante, que faz uso do natalizumabe na falha da cladribina, Tabela 22.

Tabela 22. Estimativa do impacto orçamentário (R\$) da incorporação da cladribina oral no SUS (2024 a 2028), cenário com natalizumabe na falha da cladribina.

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual					
Custo natalizumabe	68.004.547	73.716.929	79.909.151	86.621.519	93.897.727
Custo cladribina oral	0	0	0	0	0
Total cenário atual	68.004.547	73.716.929	79.909.151	86.621.519	93.897.727
Cenário alternativo					
Custo natalizumabe	41.404.982	44.261.173	47.357.284	50.713.469	54.351.573
Custo cladribina oral^a	65.586.440	72.628.938	17.423.049	15.790.987	26.621.445
Pacientes no ano 1	65.586.440	7.042.499	7.634.069	8.275.330	8.970.458

Pacientes no ano 2	0	65.586.440	7.042.499	R\$7.634.069	8.275.330
Pacientes no ano 3	0	0	2.746.482	294.910	319.682
Pacientes no ano 4	0	0	0	R\$6.337.184	680.470
Pacientes no ano 5	0	0	0	0	4.259.462
Total cenário alternativo	106.991.422	116.890.112	64.780.333	73.254.961	80.973.018
Impacto orçamentário	38.986.875	43.173.183	-15.128.817	-13.366.558	-12.924.709
Impacto orçamentário em 5 anos	R\$ 40.739.973				

No entanto, é importante que seja considerado o cenário com o uso do alentuzumabe, que mostra um custo incremental de R\$ 59.151.723,00 acumulado em 5 anos, Tabela 23.

Tabela 23. Estimativa do impacto orçamentário (R\$) da incorporação da cladribina oral no SUS (2024 a 2028), cenário com alentuzumabe na falha da cladribina.

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual					
Custo natalizumabe	68.004.547	73.716.929	79.909.151	86.621.519	93.897.727
Custo cladribina oral	0	0	0	0	0
Total cenário atual	68.004.547	73.716.929	79.909.151	86.621.519	93.897.727
Cenário alternativo					
Custo natalizumabe	41.404.982	44.261.173	47.357.284	50.713.469	54.351.573
Custo cladribina oral^a	65.586.440	72.628.938	17.423.049	15.790.987	26.621.445
Pacientes no ano 1	65.586.440	7.042.499	7.634.069	8.275.330	8.970.458
Pacientes no ano 2	0	65.586.440	7.042.499	7.634.069	8.275.330
Pacientes no ano 3	0	0	9.800.748	10.977.510	1.140.778
Pacientes no ano 4	0	0	0		1.178.736
Pacientes no ano 5	0	0	0	0	13.015.831
Total cenário alternativo	106.991.422	116.890.112	71.834.599	78.652.756	86.932.707
Impacto orçamentário	38.986.875	43.173.183	-8.074.551	-7.968.763	-6.965.021
Impacto orçamentário em 5 anos	R\$ 59.151.723				

Análise de sensibilidade

O demandante realizou análise de sensibilidade com a taxa de falha da cladribina oral, com a taxa de adoção das tecnologias e com fator de correção de 2,8x na tabela SIGTAP como os principais aspectos de incerteza que podem modificar os resultados do modelo. De forma a explorar sua influência foi realizado análises de sensibilidade destas variáveis. Como o custo do medicamento é o fator mais relevante de todo o custo do tratamento, poucas modificações foram verificadas em relação ao fator de correção de 2.8x a tabela SIGTAP. Mas fatores como a taxa de adoção da tecnologia, dado a posologia facilitada e o número de pacientes que já estão em uso de natalizumabe atualmente no SUS, o número de pacientes simulados nesta análise pode ser bem diferente, e o impacto orçamentário poderia atingir um incremento no orçamento de mais de R\$ 100 milhões em 5 anos, se a incorporação não estiver bem delineada em relação a população de pacientes com EMRRaa.

8. Recomendações de outras agências de ATS

A cladribina oral possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2019 e já é comercializada em mais de 75 países. No EMA a cladribina oral foi aprovada em agosto de 2017, e no FDA em março de 2019.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Incorporado em 2019
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Incorporado em 2018
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Incorporado em 2018
- The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) – Incorporado em 2018

Tabela 24. Incorporação da cladribina oral pelas principais agências regulatórias

País, agência	Ano da incorporação	Indicação
Reino Unido, NICE (48)	2019	Pacientes adultos com EMRR altamente ativa incluídos nos subgrupos: -EMRR grave em rápida evolução (definida como pelo menos dois surtos no último ano e uma lesão em T1 intensificada por gadolínio no baseline em ressonância magnética ou uma lesão em T2 comparada com ressonância prévia); ou -EMRR com resposta inadequada a DMD (definido como um surto no último ano e evidência em ressonância de atividade da doença).
Canadá, CADTH (50)	2018	Pacientes com EMRR (segunda linha).
Escócia, SMC (51)	2018	Pacientes adultos com EMRR altamente ativa.
Irlanda, NCPE (52)	2018	Pacientes adultos com EMRR altamente ativa.

9. Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) altamente ativa. A busca foi realizada em 24 de março de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

CliniCalTrials: Highly active | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Relapsing Multiple Sclerosis | Adult, Older Adult | Phase 3, 4

Cortellis: Current Development Status (Indication (Multiple sclerosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("Highly AND Active").

Foram consideradas estudos clínicos de fases 3 ou 4, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para o tratamento da EMRR altamente ativa.

10. 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 online, 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, porém, precisou fazer um exame para descartar infecção pelo vírus JC. O médico explicou que o uso do natalizumabe em pessoas infectadas pelo JC poderia provocar o surgimento da LEMP, doença cuja evolução costuma levar à incapacitação. Após diagnóstico positivo para a presença do JC, e diante do seu entendimento de que a LEMP poderia ser até mais grave do que a EM, resolveu procurar outras opções.

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. Como possuía assistência médica privada e o medicamento não está disponível no SUS, resolveu levar o plano de saúde à justiça para obter o medicamento, conseguindo o acesso por meio de decisão liminar.

Em março deste ano, contou, completou um ano de tratamento com a cladribina. Mas existe a necessidade de fazer, pelo menos, mais um ano de tratamento, e a incerteza em relação à obtenção de mais uma vitória judicial sobre o plano de saúde lhe assusta. Neste sentido, informou que o processo ainda está correndo na justiça e que o plano de saúde está recorrendo da decisão provisória. A continuidade do tratamento ficará garantida, entretanto, se o medicamento se tornar disponível no SUS,

A longo do relato, o paciente 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 paciente, 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 efeito adversos e que ressonâncias recentes mostraram que a doença está inativa e estabilizada.

Após o relato, um integrante do Comitê de Medicamentos perguntou ao paciente se ele 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 paciente havia recebido esta informação no momento da determinação do tratamento. O paciente respondeu que, além da sua preocupação em evitar a ausência mensal ao trabalho, seu exame acusou um índice alto de JC. Prosseguiu dizendo que, para quem não tem EM, é possível se apegar ao dado de que o risco de apresentar LEMP é baixo, mas para quem tem a doença é muito difícil conviver com esta insegurança. Finalizou dizendo que confiar no tratamento é importante e, neste sentido, iniciar o uso de um medicamento com o medo do desencadeamento de uma doença fatal é bastante complicado.

A participação do paciente pode ser vista aqui: [119ª Reunião da Conitec dia 31/05/2023 - Comitê de Medicamentos - Tarde](#)

11. Considerações finais

Não há evidências que a cladribina seja superior ou inferior ao natalizumabe, os estudos de revisão sistemática realizaram metanálise indireta na comparação e não encontraram diferença estatisticamente significativa entre estas duas alternativas de tratamento para pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. Os resultados têm largo intervalo de confiança devido a poucos estudos incluídos na análise e a população envolvida na análise pode ser diferente em relação a atividade da doença, deixando as evidências com incertezas em relação ao verdadeiro tamanho do efeito da comparação realizada. Mesmo assim, o demandante assumiu o pressuposto de não diferença entre a cladribina e o natalizumabe e desenvolveu uma análise econômica com modelo de custo-minimização. Em relação ao preço do medicamento proposto (R\$ 3.868,95), com desconto de 52,3% sobre o PMVG 0%, existem dois pontos a serem considerados, o primeiro é que o PMVG utilizado estava desatualizado no momento desta análise, portanto, foi corrigido para o valor da tabela da CMED atual. Segundo é que a proposta de preço da empresa teve como base o PMVG 0%, no entanto, esse medicamento não é isento de ICMSm, portanto, para chegar no preço proposto corrigido (R\$ 4.982,45), foi utilizado o desconto 52,3% sobre o PMVG 18% atualizado da tabela CMED.

No desenvolvimento da modelagem, assumiu-se que os pacientes que falharam ao uso da cladribina passariam a usar o natalizumabe e no braço dos pacientes que usassem natalizumabe não haveria falha no tratamento, pressupostos estes que não estão de acordo com o atual PCDT de tratamento da esclerose múltipla. Após conversa com especialistas, a Conitec entendeu que o uso do natalizumabe não é adequado para o cálculo do custo do tratamento do cenário alternativo, na falha a cladribina e deveria ser utilizado o alentuzumabe. No entanto, como os pressupostos são conservadores em relação aos custos, a modificação destes pressupostos não parece modificar de forma significativa a análise de custo-minimização que mostra que a alternativa da cladribina como alternativa de tratamento como um custo incremental não significativo.

Em discussão com especialistas, analisado as evidências, o custo elevado da nova tecnologia, experiência acumulada com o uso do natalizumabe no SUS e a perspectiva do paciente, ficou evidente que a cladribina é uma alternativa para pacientes que são contraindicados ao uso do natalizumabe e o natalizumabe não deve ser retomado na falha a cladribina.

12. Recomendação preliminar da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 119ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de junho de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS da cladribina para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa. Os membros da Conitec, consideraram que as evidências da eficácia da cladribina como alternativa ao tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa são claras, mas com incerteza na comparação ao natalizumabe e, concordaram ainda, que a proposta de incorporação no cenário proposto pelo demandante, não seja o ideal para o SUS. Discutiu-se a importância do posicionamento do demandante em relação aos aspectos econômicos encaminhados, para melhor entendimento dos cenários alternativos de incorporação ao SUS, e discussão entre os membros na próxima reunião, após o período de vigência da consulta pública.

13. Consulta pública

A Consulta Pública nº 27/2023 foi realizada entre os dias 26/07/2023 e 14/08/2023. Foram recebidas 3.226 contribuições, que após retirada de duplicatas, 568 foram pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 2658 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/vigentes>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 568 contribuições de cunho técnico-científico. Do total, 564 foram discordaram da decisão preliminar, e descreveram que eram favoráveis a incorporação no SUS e 3 contribuições concordaram com a decisão de não incorporação e 1 contribuição não tinha opinião formada sobre a decisão. 37 contribuições foram desconsideradas na análise de comentários sobre a recomendação por se tratar de duplicações de outras contribuições, abordarem um tema diferente ou não conter informação (em branco), 168 contribuições foram desconsideradas na análise sobre evidência científica por se tratar de duplicações de outras contribuições,

abordarem um tema diferente ou não conter informação (em branco), 187 contribuições foram desconsideradas na análise sobre avaliação econômica por se tratar de duplicações de outras contribuições, abordarem um tema diferente ou não conter informação (em branco) e 131 contribuições foram desconsideradas na análise sobre impacto orçamentário por se tratar de duplicações de outras contribuições, abordarem um tema diferente ou não conter informação (em branco).

A tabela 25 mostra as características das contribuições da CP nº18/2023.

Tabela 25. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 18/2023 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	559 (98,5%)
Paciente	147 (26,3%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	152 (27,2%)
Profissional de saúde	219 (39,2%)
Interessado no tema	41 (7,3%)
Pessoa jurídica	9 (1,5%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (11%)
Organização da Sociedade Civil	8 (89%)

Tabela 26. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 18/2023 por meio do formulário técnico científico.

Característica	Número absoluto (%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	13 (2%)
Branco	417 (73%)
Indígena	1 (0,1%)
Pardo	107 (19%)
Preto	30 (5%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	2 (0,3%)
25 a 39 anos	97 (55%)
40 a 59 anos	64 (36%)
60 anos ou mais	14 (8%)
Regiões brasileiras	
Norte	53 (9%)
Nordeste	73 (13%)
Sul	376 (67%)
Sudeste	59 (11%)
Centro-oeste	0 (0%)

Em relação a contribuição técnico-científica, 62 contribuições confirmaram que enviaram documento em anexo, mas somente 10 documentos estavam disponíveis para análise.

Na tabela 27 estão descritos os estudos que foram identificados, citados ou anexados na consulta pública que poderiam contribuir como corpo para as evidências. No entanto, sete estudos foram incluídos para análise e

foram explorados de forma resumida para o melhor entendimento dos benefícios da cladribina. Os outros foram excluídos por não contemplarem os critérios de inclusão do cenário em discussão.

Tabela 27. Contribuição de estudos referenciados ou anexados na consulta pública.

Autor	Incluídos	Motivo de Exclusão
Giovannoni e cols., 2023(54)	Sim	-
Hettle e col, 2018 (55)	Sim	-
Espinoza e cols., 2021 (56)	Sim	-
Matni e cols., 2022 (57)	Sim	-
Michels e cols., 2019 (58)	Sim	-
Vermersch e cols., 2021 (59)	Não	Estudo observacional - Eficácia já analisada com ensaios clínicos
Al-Hashel e cols., 2023	Não	Metodologia: Estudo de coorte, sem grupo controle
Freeman e cols., 2022 (60)	Não	Revisão teórica sobre Esclerose múltipla
Montalban e cols., 2018 (61)	Não	Critério de exclusão PICO (I)
Pfeuffer e cols., 2022 (62)	Não	Estudo observacional - Eficácia já analisada com ensaios clínicos
Magalashvili e cols., 2022 (63)	Não	Estudo retrospectivo com n pequeno - sem controle
Pipek e cols., 2023 (64)	Não	Critério de exclusão PICO (I)
Santos e cols., 2023 (65)	Não	Estudo observacional - Eficácia já analisada com ensaios clínicos
Brownlee e cols., 2023 (66)	Não	Critério de exclusão PICO (I)
Centonze e cols., 2023 (67)	Não	Revisão teórica
Stepien e cols., 2023 (68)	Não	Estudo observacional - Eficácia já analisada com ensaios clínicos
Adamec e cols. 2023 (69)	Não	Estudo observacional - Eficácia já analisada com ensaios clínicos
Rolfes e cols., 2023 (70)	Não	Não se aplica ao contexto
Ginestal e cols., 2023 (71)	Não	Custo efetividade com comparador diferente
Hauser e cols., 2020 (72)	Não	Revisão teórica
Walton e cols., 2020 (73)	Não	Estudo epidemiológico
Kotelnikova e cols., 2017 (74)	Não	Estudo de modelagem - fora do contexto
Dobson e cols., 2022 (75)	Não	Revisão teórica sobre Esclerose múltipla
Machado e cols., 2022 (76)	Não	Revisão teórica sobre Esclerose múltipla
Cardoso e cols., 2019 (77)	Não	Estudo epidemiológico
Lublin e cols., 2014 (78)	Não	Revisão teórica
Schreiber e col., 2011 (79)	Não	Revisão teórica
Yamout e cols., 2020 (80)	Não	Diretriz 2019 - Esclerose múltipla
Montalban e cols., 2018 (81)	Não	Diretriz -ECTRIMS/EAN
Inshasi e cols., 2020 (82)	Não	Não se aplica aos critérios de inclusão

Giovannoni e cols.(54)

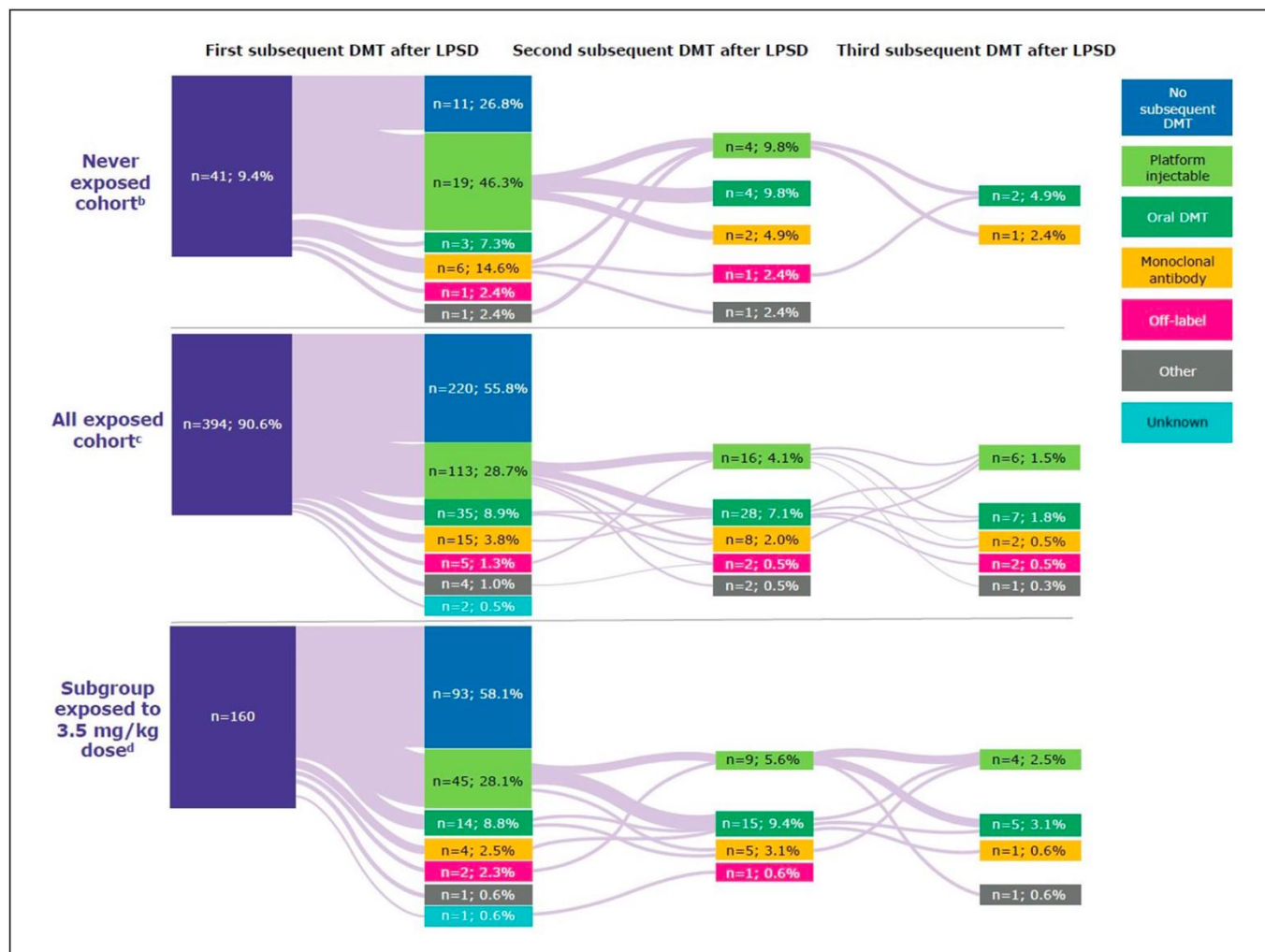
Os autores estudaram eficácia da cladribina em relação a mobilidade e a deficiência de longo prazo dos pacientes que forma envolvidos nos estudos CLARITY/ CLARITY Extension, que formaram uma coorte exposta a comprimidos de Cladribina com n= 394, incluindo 160 pacientes que receberam uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg ao longo de 2 anos. A análise, foi realizada na mediana de acompanhamento de 10,9 anos (amplitude de 9,3 a 14,9

anos). Em relação aos pacientes que não necessitaram do uso de cadeira de rodas até 3 meses antes da avaliação e não estavam acamados, a taxa da coorte exposta a cladribina foi de 90,0% e os não expostos foi de 77,8%. Os pacientes que não fizeram uso de qualquer dispositivo para deambular, 81,2% eram da coorte exposta e 75,6% da coorte não exposta a cladribina. Os dados mostram benefícios superior a coorte não exposta em longo prazo, mas uma diminuição na magnitude do efeito prospectado, quando analisamos a queda no número de surtos, de grande magnitude, encontrada nos ensaios clínicos CLARITY/ CLARITY Extension.

Além disso, o estudo analisou o número de pacientes que necessitaram de tratamento adicional ao longo do período, mediana de 10,9 anos.

Na Figura 7, podemos observar que um pouco mais de 50% dos pacientes expostos a cladribina oral não necessitaram de novo tratamento medicamentoso, em cor azul na ilustração.

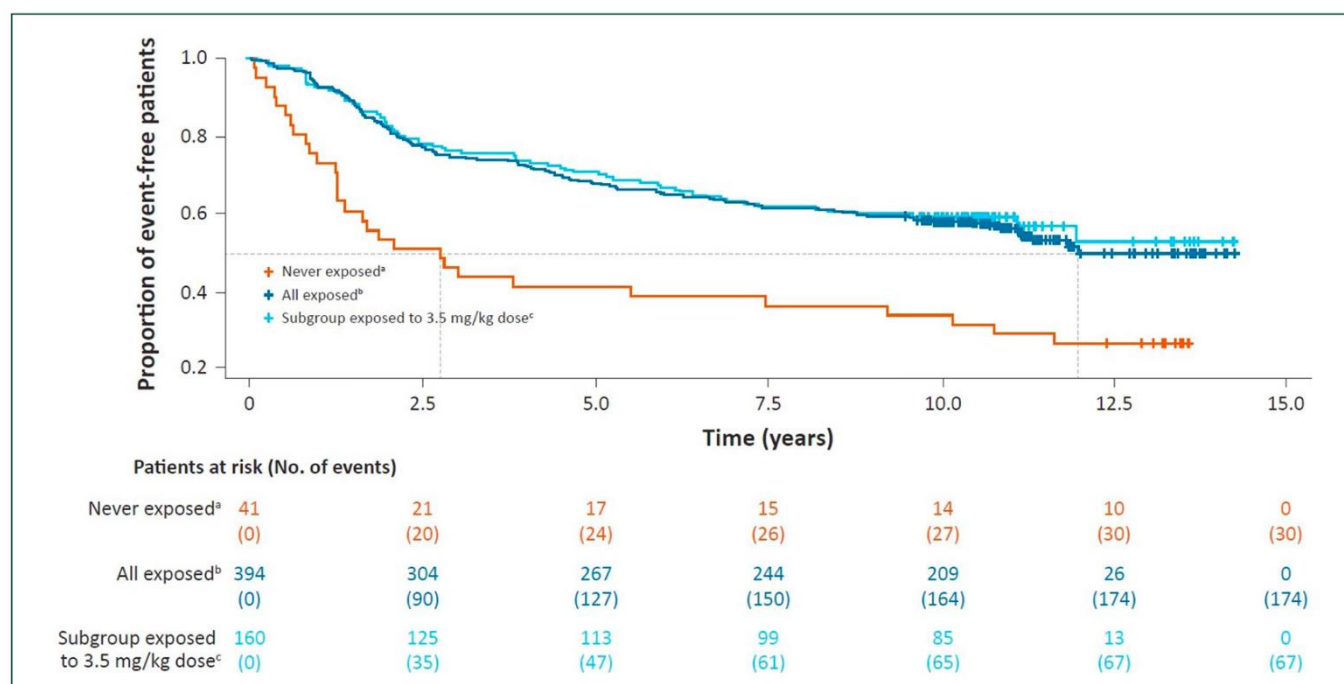
Figura 7. Padrões de uso de DMT ao longo do tempo, desde a última dose (ou placebo) de cladribina oral, dos estudos em CLARITY/CLARITY Extension.



Ref: retirado do estudo Giovannoni e cols., 2023.(84)

Neste estudo, denominado CLASSIC-MS (NCT03961204) a proporção de pacientes na coorte exposta que estavam livres de recaída foi aproximadamente duas vezes maior do que observado na coorte de pacientes nunca expostos: 48,0% (189/394) e 26,8% (11/41), respectivamente. A taxa de recaída anualizada (ARR) para pacientes expostos a comprimidos de cladribina (desde a última dose) foi de 0,12 (IC 95%=0,11–0,14), aproximadamente metade da ARR da coorte nunca exposta (0,23 (IC 95%=0,19–0,27)). Para pacientes que receberam comprimidos de cladribina 3,5 mg/kg ao longo de 2 anos, o ARR durante o período desde o LPSD foi de 0,13 (95% CI=0.11–0.14). Na *Figura 8* podemos observar uma curva de Kaplan-Meier mostrando a curva de recaída com necessidade para novo tratamento nos pacientes com esclerose múltipla. Importante observar que o número de pacientes não-expostos a cladribina é pequeno e próximo aos dez anos há muitos pacientes censurados, e estes fatores colocam incertezas sobre o verdadeiro efeito de sustentação comparativa.

Figura 8. Kaplan-Meier, com a curva mostrando a proporção de pacientes ao longo do tempo até a necessidade de tratamento subsequente com medicamento modificador da doença (a partir da última dose da intervenção). Giovannoni e cols., 2023.(84)



DMT: disease-modifying therapy.

^aNever-exposed cohort received only placebo during the parent studies.

^bExposed cohort includes all patients who received ≥ 1 dose of cladribine tablets during the parent studies.

^cA subgroup of the exposed cohort in which patients received 3.5 mg/kg cumulative dose over 2 years during the parent studies ($N=160/394$).

Fonte: Giovannoni e cols., 2023.(84)

Na tabela abaixo, estão mostrados o resumo de quatro estudos de custo-efetividade que foram referenciados e/ou anexados durante a consulta pública que estão contextualizadas com o cenário analisado.

Tabela 28. Estudos de custo-efetividade que envolvem a comparação do cladribina vs natalizumabe (ou modificadores do curso da doença).

Referência	Tipo de estudo – Região	Conclusão
Hettle e cols., 2019 (55)	Custo-efetividade - Inglaterra	Cladribina foi dominante vs alentuzumabe e natalizumabe. O custo incremental foi impulsionado em grande parte pelos custos de aquisição e administração de medicamentos, e o ganho incremental do QALY em grande parte pelas diferenças na progressão tardia do EDSS. Os comprimidos de Cladribina tinham uma probabilidade de 93% de serem econômicos a um limite de GBP 30.000 por QALY ganho. Limitações: Incerteza sobre a eficácia comparativas.
Espinoza e cols., 2021 (56)	Custo-efetividade – Chile	Em comparação com o natalizumabe, a cladribina está associada a custos incrementais e QALYs de US\$ 70.989 e 1.875, respectivamente (razão de custo-efetividade incremental [ICER] \$37,861). E o alentuzumabe foi dominado pela cladribina. Uma análise de cenário de um desconto de 10% não modificou substancialmente os resultados, mas mostrou uma diminuição no ICER de cladribina versus natalizumabe (ICER US\$ 29.833/QALY). No contexto de uma análise conservadora, a cladribina não pode ser considerada econômica para o setor público de saúde chileno usando um limite de 1 PIB per capita.
Matni e cols., 2022 (57)	Custo-efetividade – Líbano	Cladribina foi uma estratégia terapêutica economicamente dominante em comparação com todos os comparadores. A economia de custos foi dirigida pelos custos de aquisição, administração e monitoramento de medicamentos; enquanto o ganho incremental do QALY foi dirigido por diferenças na progressão tardia da Escala de Status de Deficiência Expandida. A análise de sensibilidade mostrou que os comprimidos de cladribina têm uma alta probabilidade (99,3–100%) de serem custo-efetivos para um limiar de \$ 22.000 dólares americanos (aproximadamente 3 x PIB) por QALY ganho em relação aos comparadores. A análise de impacto orçamentário mostrou que a introdução de comprimidos de cladribina resultaria em uma economia de 5,0% a 21,5% no orçamento geral durante um período de cinco anos.
Michels e cols., 2019 (58)	Custo-efetividade – Holanda	Cladribina dominou o tratamento com natalizumabe, com 94,1% de probabilidade de ser custo-efetivo a um limite de €50.000/QALY ganho. Os resultados foram dirigidos pelos custos dos comprimidos de cladribina. As diferenças de eficácia eram pequenas, muito incertas e provavelmente não clinicamente significativas. Pois, os resultados de eficácia são baseados em comparações indiretas e análise de subgrupos post hoc, desta forma os resultados apresentados devem ser interpretados com cautela.

Os estudos acima citados, foram trazidos para a análise, com a perspectiva de validação dos modelos, e melhor entendimento da análise econômica que foi encaminhada para a comissão, e é de suma importância salientar que como o estudo econômico carregam prerrogativas do modelo de saúde local, interpretação de ser ou não custo-efetivo deve ser interpretado com muita cautela para comparação entre países.

Apesar das evidências adicionais que discutem a eficácia comparativa com o natalizumabe e a segurança aos pacientes, no longo prazo, da exposição a cladribina. Houve o posicionamento da empresa demandante, Merck S/A, frente à discussão da CONITEC, realizada nos dias 31 de maio e 01 de junho de 2023, que foi identificado que o medicamento pode ser uma alternativa relevante para atender aqueles pacientes que possuem uma contraindicação ao natalizumabe, como por exemplo aqueles que estão em alto risco de desenvolver a Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP). Desta forma, a empresa demandante, Merck S/A, seguindo o racional estabelecido pelos membros do Plenário e corpo técnico da CONITEC, adaptou a sua proposta inicial para atender a recomendação da CONITEC e atualizou a proposta de incorporação, apresentando novo cenário PICO.

Tabela 29 – Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) com o novo cenário proposto.

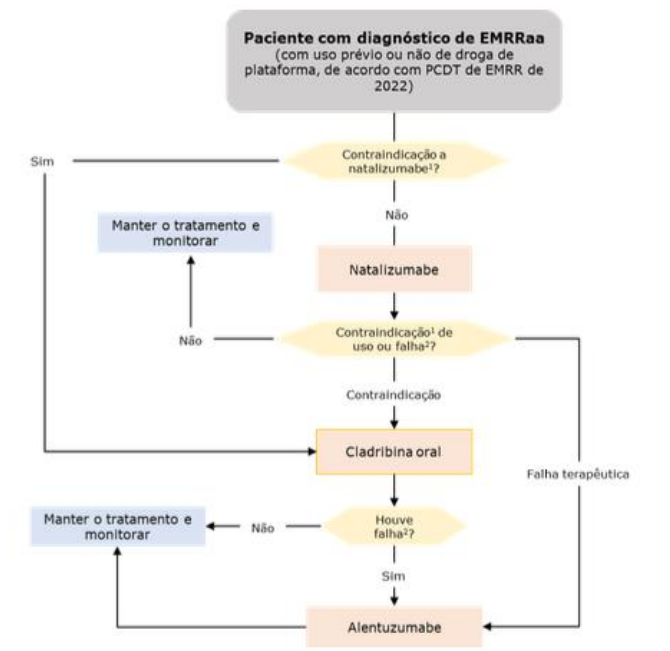
População	Esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa contra-indicados ou falha ao uso do Natalizumabe
Intervenção (tecnologia)	Cladribina oral
Comparador	Alentuzumabe e natalizumabe
Desfechos (Outcomes)	Eficácia primário: surtos (considerando taxa de surtos, recidiva ou manutenção da resposta) e eventos adversos Eficácia secundários: incapacidades (incluindo EDSS), lesões identificadas por ressonância, NEDA, qualidade de vida.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com e sem meta-análises, comparações indiretas de ensaios clínicos randomizados.

Pergunta: Cladribina oral é eficaz, segura e custo-efetiva para tratamento de esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa em pacientes com contra-indicação a natalizumabe e em alternativa ao alentuzumabe no SUS?

Definição de contra-indicação ao natalizumabe: Risco aumentado de LEMP, podendo ser por:

- Presença do vírus JC em alto índice para pacientes iniciando tratamento para EMRRaa, ou;
- Presença do vírus JC, em alto índice, em tratamento de natalizumabe por mais de dois anos, ou;

Figura 9. Proposta de fluxo de uso de cladribina, alentuzumabe e natalizumabe sugerido nessa contribuição.



Fonte: Elaborado pelo demandante e modificado pela CONITEC

Evidência Clínica

Das 568 contribuições, no item evidências clínicas 403 (71%) não apresentaram qualquer contribuição no campo de descrição. Dado o novo cenário, o demandante realizou nova busca por resultados da comparação entre

cladribina e alentuzumabe para tratamento da EMRRa, realizada no MEDLINE (via PubMed), em 31 de julho de 2023. A estratégia de busca utilizada foi estruturada com o nome da doença e dos dois tratamentos (Tabela 2). A busca resultou em 55 resultados.

Tabela 30. Estratégia de busca realizada pelo demandante

	MEDLINE (via PubMed)
#1 EMRR	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")
#2 Cladribina	("Cladribine"[Mesh] OR "Cladribine" OR "2-Chlorodeoxyadenosine" OR "2-Chloro-2'-deoxyadenosine" OR "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" OR "Mavenclad" OR "movectro" OR "mylinax")
#3 Alentuzumabe	"Alemtuzumab"[Mesh] OR "Alemtuzumab" OR Lemtrada OR Campath OR "Campath-1H"
Combinação	#1 AND #2 AND #3

Mesmo entendendo que a busca foi estruturada e sensível, a Conitec realizou busca adicional por evidências do novo cenário proposto, no dia 25/08/2023 e não identificou evidências adicionais ao encaminhado pelo demandante ou pelas contribuições da consulta pública.

Não foi identificado estudos de comparação direta (head-to-head) da cladribina oral vs alentuzumabe e o natalizumabe. No entanto, há 4 estudos de revisão sistemática com metanálise em rede e com comparação indireta entre as tecnologias (36,37,39,85).

Estes quatro estudos de revisão sistemática já foram descritos e apresentados no relatório inicial, mas com foco na comparação entre a cladribina oral e o natalizumabe. Abaixo apresentaremos os resultados com foco na comparação entre a cladribina oral vs o alentuzumabe. Importante relatar que a cladribina oral se mostrou eficaz e segura na comparação com placebo e mostrou grande magnitude de efeito quando comparado ao placebo, demonstrado no ensaio clínico pivotal, CLARITY(41).

Siddiqui 2018(39)

Siddiqui e colaboradores realizaram revisão sistemática da literatura e metanálise bayesiana em rede com o objetivo de comparar a eficácia e segurança da cladribina oral em relação a drogas modificadoras de doença (DMDs), entre elas o alentuzumabe. Há dois pontos a serem considerados nesta revisão, o primeiro é a população, em que foram avaliados pacientes com EMRR ativa, que são pacientes com leve diferença na classificação da EMRR altamente ativa, população alvo deste relatório. Na análise desta população ITT, não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre a cladribina oral e o alentuzumabe, $p < 0,05$. Tabela 31.

O segundo ponto é o pequeno número de estudos envolvidos na análise, que tornam os resultados metanalisado com baixa precisão.

Tabela 31. Desfechos avaliados na revisão sistemática de Siddiqui e colaboradores na população intention to treat (EMRR ativa)(39).

Desfechos	Cladribina oral vs Alentuzumabe
Taxa anualizada de surtos (RR)	1,30 [0,93 a 1,83]
CDP3M* (HR)	2,25 [0,81 a 6,49]
CDP6M* (HR)	1,37 [0,58 a 3,32]
Pacientes livres de surto* (OR)	0,47 [0,25 a 0,81]
EA (OR)	0,27 [0,05 a 1,47]

*Avaliado em 24 meses. Dados apresentados como estimativa de efeito (IC 95%). Resultados em negrito apresentam diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos. CDP3M: progressão confirmada de incapacidade por 3 meses (*3-month confirmed disability progression*); CDP6M: progressão confirmada de incapacidade por 6 meses (*6-month confirmed disability progression*); EA: *eventos adversos*; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; RR: *rate ratio*.

Desta forma, os resultados dos estudos revisados, que comparam a cladribina oral e o alentuzumabe indiretamente, mostram um largo IC95% na comparação, não sendo possível avaliar a superioridade ou a inferioridade entre as tecnologias comparadas.

Berardi 2019(43)

Berardi e colaboradores fizeram uma análise de subgrupos, a partir da revisão sistemática realizada por Siddiqui e colaboradores, realizando análises de meta-regressões e matching-adjusted indirect comparison (MAIC), com o objetivo de comparar a eficácia da cladribina oral a DMDs na população mais específica de pacientes com EMRR altamente ativa. Foram avaliados os desfechos “progressão confirmada de doença” em 3 meses (CDP3M) e 6 meses (CDP6M), avaliados em 24 meses, e “taxa anualizada de surto”. Não houve diferença significativa entre os tratamentos em nenhum dos desfechos analisados, $p > 0,05$, Tabela 32.

Tabela 32. Resultados no estudo de Berardi e colaboradores, do sub-grupo de pacientes com EMRRaa(43).

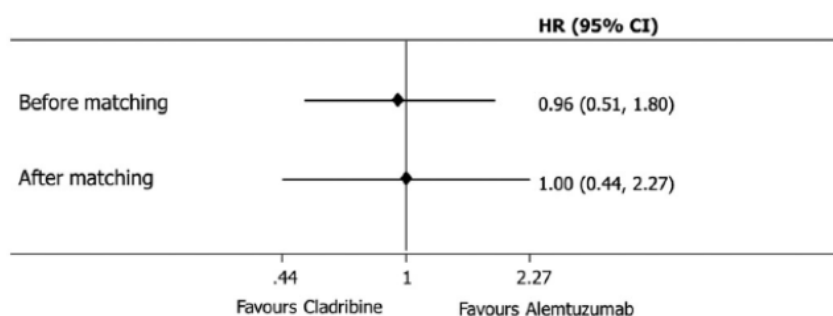
Desfechos	Cladribina oral vs Alentuzumabe
Taxa anualizada de surtos (RR)	1,20 [0,89 a 1,63]
CDP3M* (HR)	1,72 [0,66 a 4,67]
CDP6M* (HR)	0,92 [0,40 a 2,23]

*Avaliado em 24 meses. Dados apresentados como estimativa de efeito (ICr 95%). Resultados em negrito apresentam diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos. CDP3M: progressão confirmada de incapacidade por 3 meses (*3-month confirmed disability progression*); CDP6M: progressão confirmada de incapacidade por 6 meses (*6-month confirmed disability progression*); HR: *hazard ratio*; RR: *rate ratio*.

Em complemento a meta-regressão, foi realizado uma análise conhecida como MAIC (Matching-adjusted indirect comparison). O MAIC é uma forma de ponderação de probabilidade não paramétrica que permite que o modelo de regressão logística de escore de propensão seja estimado sem dados individuais de pacientes na população de ensaios de comparação. Para ajustar as diferenças entre dois ensaios, pacientes individuais do ensaio ancora (ou seja, o ensaio com dados disponíveis em nível de paciente) são re-ponderados para corresponder às características médias basais relatadas para os ensaios com apenas dados agregados. Nesta análise realizada por MAIC os resultados não foram diferentes, dos apresentados na meta-regressão, em que não foi identificada diferença estatisticamente significante entre a cladribina oral vs o alentuzumabe, $p > 0,05$,

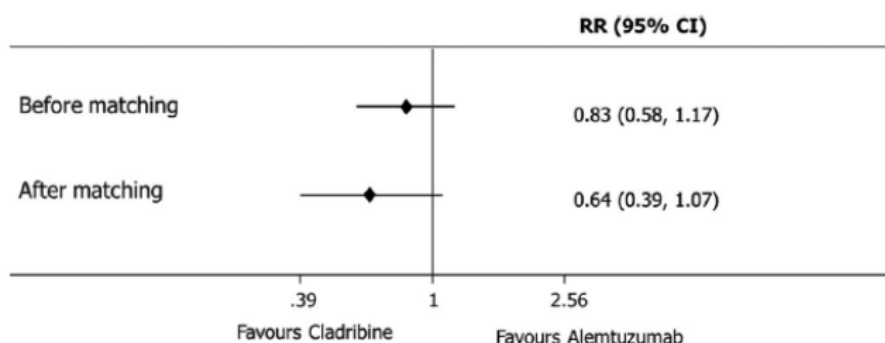
Figura 10 e Figura 11.

Figura 10. MAIC de CPD6M na comparação cladribina versus alentuzumabe. Gráfico retirado do estudo de Berardi e cols (2019)(43)



Fonte: Berardi e cols (2019)(43)

Figura 11. MAIC para taxa anualizada de surto na comparação cladribina versus alentuzumabe. Gráfico retirado do estudo de Berardi e cols (2019)(43).



Fonte: Berardi e cols (2019)(43).

Sladowska 2022(37)

Sladowska e colaboradores realizaram uma revisão sistemática e metanálise de DMDs com o objetivo de avaliar o perfil geral de segurança, eventos adversos (EAs), eventos adversos sérios (SAEs) e descontinuação por EA, realizando uma metanálise de rede, em pacientes com EMRR expostos por pelo menos 1 ano aos medicamentos

A taxa de qualquer EA, o alentuzumabe teve a classificação mais baixa entre nove drogas analisadas, isso indica que tem a maior probabilidade de apresentar qualquer EA, no entanto, a probabilidade da cladribina também foi alta, ficando na 7ª posição.

Em relação aos eventos adversos sérios, a cladribina foi a que teve a pior colocação e o natalizumabe apresentou uma das menores taxas.

Curiosamente, em termos de descontinuação do tratamento devido a EAs, a melhor opção foi o alentuzumabe e a cladribina oral uma das piores.

Em relação aos eventos adversos, individualmente, o natalizumabe teve a classificação mais alta dos em relação aos outros medicamentos DMDs para infecções do trato urinário, fadiga e dor de cabeça, enquanto o alentuzumabe teve a classificação mais baixa para infecções do trato urinário e para dor de cabeça, mas foi o melhor para para nasofaringite. A taxa de náusea foi a melhor para o alentuzumabe, entre os DMTs. Todos os escores são baseados em taxas comparadas ao placebo.

Tabela 33. Resultados de desfechos de segurança observados na NMA de Sladowska e colaboradores(37).

Desfechos	Cladribina oral vs alentuzumabe
Eventos adversos	5,61 [2,10 a 15,01]
Eventos adversos sérios	0,61 [0,30 a 1,26]
Descontinuação por evento adverso	0,41 [0,11 a 1,50]
Infecções	0,91 [0,48 a 1,73]
Infecções de nasofaringite	0,73 [0,38 a 1,39]
Infecções do trato urinário	2,72 [0,93 a 7,92]
Infecções sérias	0,82 [0,06 a 11,23]
Dor de cabeça	2,78 [1,09 a 7,04]
Náusea	0,85 [0,31 a 2,37]

Além disso, note que os IC95% são muito largos e carregam grande incerteza sobre o verdadeiro tamanho dos eventos adversos e atribuir não diferença entre os medicamentos deve ser feito com cautela.

Piasecka-Stryczyńska e cols., 2022(36)

A revisão sistemática de Piasecka-Stryczyńska e colaboradores também apresenta comparação do uso de cladribina oral ao alentuzumabe para EMRR altamente ativa, no desfecho “melhora sustentada da incapacidade” (redução do escore EDSS ≥ 1 ponto - 1,5 pontos para valor basal de 1,5, e 0,5 pontos para valor basal > 6 , confirmada em intervalo de no mínimo seis meses).

Na comparação indireta de cladribina oral ao alentuzumabe, realizada por NMA, o uso da cladribina oral indicou probabilidade nove vezes maior de melhora da incapacidade sustentada quando comparada ao alentuzumabe (HR 9,29 ICr 95% 3,40 a 25,21). No entanto, como descrito pelos próprios autores, os resultados desta revisão sistemática mostram o número limitado de ensaios clínicos disponíveis, que forneceram informações sobre o SDI. Apenas dois ensaios de ECR foram encontrados e, por esse motivo, foram incluídos 6 estudos controlados não randomizados com menor confiabilidade, que foram conduzidos com base em dados de registro, e grupos para comparação foram criados sob o método de propensity score, com base em muitos fatores de confusão potenciais, incluindo idade, sexo, duração da doença, EDSS basal, número de recaídas no passado ou DMTs anteriores usados. Esta técnica minimiza as diferenças entre os grupos em termos de fatores de confusão conhecidos, assim os participantes foram escolhidos entre as centenas de pacientes no registro para criar grupos correspondentes, que eram menos numerosos do que o número total de pacientes no registro. Desta forma, cautela na interpretação destes dados é necessário, visto a heterogeneidade dos desenhos do estudo, e visto que as metanálises de ECR não mostraram superioridade da cladribina em outras medidas de desfechos.

Qualidade das evidências

A evidência variou de moderada a muito baixa, e a certeza da evidência foi penalizada principalmente por imprecisão (para todos os desfechos), além de também serem penalizados os desfechos de eficácia por evidência indireta, considerando a população com EMRRaa diferente da população preconizada no PCDT. Também foram penalizados, intransitividade para os desfechos que apresentaram comparação direta sem MAIC.

Desta forma, há limitações para se dizer que um medicamento é superior ou inferior ao outro, Quadro 6.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança de cladribina em comparação a alentuzumabe, de acordo com a metodologia GRADE para metanálise em rede.

n de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Intransitividade	Incoerência	Qualidade da evidência	Efeito sumário
Progressão da incapacidade sustentada em 6 meses									
2 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^f	não detectado ^g	não grave ^h	não grave ⁱ	⊕⊕○○ BAIXA	HR 1,00 (ICr 95% 0,44 a 2,27) ^j
Progressão da incapacidade sustentada em 3 meses									
2 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^f	não detectado ^g	grave ^h	não grave ⁱ	⊕○○○ MUITO BAIXA	HR 1,37 (ICr 95% 0,58 a 3,32) ^k
Melhora da incapacidade sustentada									
2 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^f	não detectado ^g	grave ^h	não grave ⁱ	⊕○○○ MUITO BAIXA	HR 9,29 (ICr 95% 3,40 a 25,21) ^l
Taxa anualizada de surtos									
2 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^f	não detectado ^g	não grave ^h	não grave ⁱ	⊕⊕○○ BAIXA	HR 0,64 (ICr 95% 0,39 a 1,07) ^j
Paciente livre de surto									
2 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^f	não detectado ^g	grave ^h	não grave ⁱ	⊕○○○ MUITO BAIXA	OR 0,47 (ICr 95% 0,25 a 0,81) ^k
Eventos adversos									
4 ECRs	não grave ^a	não grave	não grave ^c	grave ^f	não detectado ^g	não grave ^h	não grave ⁱ	⊕⊕⊕○ MODERADA	OR 5,61 (ICr 95% 2,10 a 15,02) ^m
Eventos adversos sérios									
4 ECRs	não grave ^a	não grave	não grave ^c	grave ^f	não detectado ^g	não grave ^h	não grave ⁱ	⊕⊕⊕○ MODERADA	OR 0,61 (ICr 95% 0,30 a 1,26) ^m

^a. Os estudos incluídos apresentaram metodologia apropriada, resultando em baixo risco de viés para todos os domínios avaliados.

^b. Usados dados de apenas um estudo para cada intervenção (CLARITY e CARE MS II).

^c. Em linha com a avaliação da CONITEC para a comparação entre cladribina oral e natalizumabe, de forma conservadora reduzimos 1 nível por evidência indireta, uma vez que a população com EMRRaa nos estudos difere marginalmente da classificação utilizada pelo atual PCDT. **Digno de nota, o estudo com a cladribina possui população definida mais semelhante àquela que consta atualmente na definição do PCDT.** Não considerado para eventos adversos.

^d. Estimativa de efeito obtida através de comparação indireta com MAIC.

^e. Estimativa de efeito obtida através de comparação indireta sem MAIC.

^f. Intervalo de credibilidade amplos.

^g. Não foi observada evidência de viés de publicação.

^h. Diferença nas características basais dos pacientes nos estudos; reduzido o nível de evidência para comparações indiretas sem MAIC, e mantido o nível de evidência para comparações com MAIC; eventos adversos não penalizados.

ⁱ. A comparação entre cladribina e alentuzumabe é composta apenas por evidência indireta. Fonte: elaboração própria

^j. Dados de Siddiqui et al., 2019

^k. Dados de Berardi et al., 2018

^l. Dados de Piasecka-Stryczyńska et al., 2022

^m. Dados de Sładowska et al., 2022

Avaliação Econômica

A análise econômica foi ajustada de forma a se adequar à questão de pesquisa, modificando a população e o comparador, além do preço do medicamento que foi ofertado com mais desconto.

Atualmente observa-se que, parcela relevante de pacientes com EMRRaa com contraindicação ao uso de natalizumabe (ex. vírus JC positivo, em uso de natalizumabe por mais de dois anos) seguem em uso de natalizumabe. Segundo dados do DATASUS (atualizado até maio de 2023), atualmente apenas 71 pacientes se encontram em tratamento com alentuzumabe após a incorporação, mesmo com a demanda de pacientes em risco aumentado de LEMP.

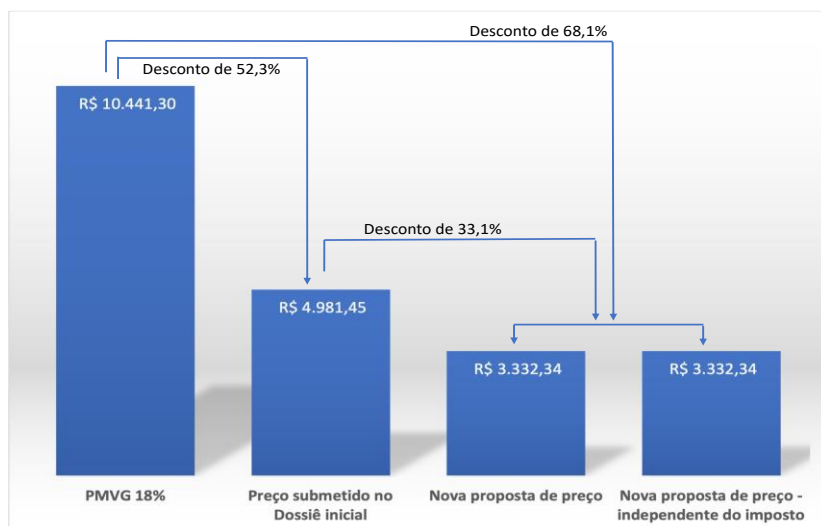
Dessa forma, o demandante entende que a cladribina oral pode vir a substituir quantitativo de pacientes em uso de natalizumabe que não migrariam para o alentuzumabe, a despeito da sua contraindicação por aumento no risco de LEMP. Por esse motivo, na presente avaliação econômica foi realizada comparação dos custos com natalizumabe e com alentuzumabe. Sob o pressuposto de não diferença entre a cladribina vs o natalizumabe ou alentuzumabe, foram construídas duas análises econômicas nessa contribuição: a. Custo-minimização versus natalizumabe e b. Custo-minimização versus alentuzumabe.

Custo do medicamento

Além do novo cenário, também foi proposto um novo preço do medicamento, considerando o valor de R\$ 3.332,34 por comprimido de 10 mg de cladribina oral, correspondendo a um desconto de 68,1% em relação ao PMVG 18% vigente. Frente a discussão realizada sobre os impostos, A Merck S/A ressaltou que a cladribina oral consta na Lista Positiva de medicamentos e é isenta de PIS/COFINS, e que partindo do princípio de isonomia, nos termos dos artigos 5o e 37o, caput, da Constituição Federal e do artigo 2o, da Lei 9.784/1999, entende que a análise da cladribina oral deveria ser realizada nos mesmos critérios que seus competidores, natalizumabe e alentuzumabe, considerando que ambos os medicamentos já possuem benefício fiscal de isenção de PIS/COFINS e ICMS. Mesmo assim, se compromete e garante a manutenção do preço independentemente da isenção fiscal do produto, assumindo risco de potencial tributação após incorporação. Ainda, a Merck S/A registrou, que garante o preço proposto mesmo no caso do Plenário da CONITEC optar pela incorporação do medicamento para uma população diferente da solicitada, ou mesmo se o PCDT venha posteriormente a restringir os critérios de uso da cladribina oral.

Para melhor entendimento da nova proposta de preço do demandante, no Gráfico 1, podemos comparar os valores do PMVG 18% e os descontos concedidos pelo demandante da nova proposta de valor da cladribina oral.

Gráfico 1. Proposta de preço atualizada e comparação com a proposta inicial e com os valores do PMVG. Preço por comprimido de 10 mg.



Análise de custo-minimização

Foram estimados os custos com tratamento, acompanhamento clínico e eventos adversos relacionados ao uso da cladribina oral e comparadores. Para estimar esses custos, foi utilizada metodologia de microcusteio, utilizando custos de acordo com tabela SIGTAP e Banco de Preços em Saúde.

Em relação à posologia, assumiu-se o uso anual médio de 12,2 comprimidos por paciente, com base em estudo de simulação já apresentado e referenciado neste dossiê, na submissão inicial; os parâmetros de uso de alentuzumabe e de natalizumabe seguiram as doses fixas indicadas em bula. Os custos estão descritos na *Tabela 34*.

Tabela 34. Custos agregados utilizados no modelo. Fonte: Dossiê com a nova proposta do demandante

Item	Custo
Custo com as intervenções	
Cladribina oral (cp)	R\$3.332,34
Natalizumabe (frasco-ampola)	R\$1.943,73
Alentuzumabe (frasco-ampola)	R\$9.648,54
Custo administração (IV)	R\$19,40
Medicações concomitantes ao alentuzumabe	R\$132,98
Custos anuais relacionados ao acompanhamento clínico	
Cladribina oral	R\$871,02
Natalizumabe	R\$2.043,78
Alentuzumabe	R\$1.554,14
Custos anuais relacionados a eventos adversos	
Cladribina oral (em tratamento: anos 1 e 2)	R\$77,41
Cladribina oral (após tratamento)	R\$0,00
Natalizumabe	R\$49,80
Alentuzumabe (em tratamento)	R\$69,38
Alentuzumabe (após tratamento)	R\$61,78

Fonte: Dossiê (consulta pública) do demandante (Dados revisados pela CONITEC)

O custo agregado anual de tratamento, de acordo com a intervenção, é apresentado na Tabela 35.

Tabela 35. Custos anual bruto, conforme tratamento realizado. Fonte: Dossiê com a nova proposta do demandante.

Tratamento	Custo anual
Cladribina oral - anos 1 e 2	R\$ 41.697,62
Cladribina oral - anos subsequentes	R\$ 871,02
Natalizumabe	R\$ 27.701,95
Alentuzumabe - ano 1	R\$ 50.096,21
Alentuzumabe - ano 2 e retratamentos	R\$ 30.760,33
Alentuzumabe - após tratamento	R\$ 1.615,92

Fonte: Dossiê (consulta pública) do demandante (Dados revisados pela CONITEC)

Além do novo valor proposto da cladribina, houve atualização do preço dos frascos de natalizumabe conforme novo processo de aquisição de natalizumabe de acordo com licitação N° 18/2023 e foi realizado o ajuste nos valores da tabela SIGTAP, sendo aplicado o fator de correção de 2,8 em linha com avaliações prévias da CONITEC, para refletir o gasto real nos estados e municípios. Para alentuzumabe, as taxas de eventos adversos utilizadas foram retiradas do estudo de Coles e colaboradores (2017)(86–89), correspondendo a seguimento dos pacientes por cinco anos.

No braço da cladribina oral, foi utilizada a mesma taxa de falha utilizada na submissão inicial, baseado nas estimativas do estudo CLARITY e CLARITY-EXT, tendo sido utilizada na análise realizada pelo NICE, Quadro 7.(87–89)

Quadro 7. Estimativas de pacientes com necessidade de tratamento ao longo do tempo, de acordo com parâmetros utilizados na avaliação do NICE e no dossiê inicial.

	Proporção de pacientes com primeiro episódio de surto após tratamento com cladribina oral	Proporção de pacientes em remissão
Ano 1	--	100%
Ano 2	--	100%
Ano 3	9,3%	90,7%
Ano 4	4,2%	86,5%
Ano 5	3,2%	83,3%
Ano 6	13,4%	69,9%

A proporção considerada entre os anos 3 e 6 corresponde à proporção de pacientes que mantiveram remissão ou que apresentaram o primeiro episódio surto nesse período de acordo com o estudo CLARITY-EXT, necessitando retratamento. Os números são 100% nos anos 1 e 2 porque os pacientes ainda estão em tratamento durante esse período, ou seja, receberão cladribina, conforme posologia recomendada. Cabe ressaltar que esse critério é conservador por considerar a ocorrência de um surto como falha.

Fonte: Dossiê (consulta pública) do demandante (Dados revisados pela CONITEC)

A estimativa é conservadora frente aos critérios adotados pelo PCDT para falha terapêutica. No caso de falha, foi considerado que o paciente passaria a utilizar o alentuzumabe, no entanto, o uso de alentuzumabe após falha de cladribina oral também é uma premissa conservadora uma vez que no estudo CLASSIC-MS foi observado que a maioria dos pacientes que necessitam um novo tratamento passam a receber drogas de plataforma (em especial, interferonas, que possuem custo reduzido).(84)

Em relação ao natalizumabe, assumiu-se taxa anual de migração para alentuzumabe de 4,15%. Esse parâmetro foi obtido através de análise de microdados do DATASUS no período de maio de 2022 até maio de 2023, correspondendo à proporção estimada de pacientes em uso de natalizumabe por EMRRaa que passou a utilizar qualquer outro medicamento para esclerose múltipla. No entanto, esta estimativa pode estar subestimada, pois existem muitos pacientes sob risco de LEMP, com vírus JC positivo e que estão fazendo uso a mais de 2 anos do natalizumabe, e é entendido que estes pacientes são potenciais pacientes de uso da cladribina oral.

Em relação ao alentuzumabe, assumiu-se as taxas de retratamento de 30% no terceiro ano e de 16% no quarto ano, conforme avaliação prévia da CONITEC para o medicamento.(90)

A análise de custo-minimização teve o horizonte temporal de quatro anos, e análise adicional de cinco anos de horizonte. Dada a ausência de definições terapêuticas a longo prazo no caso de falha a alentuzumabe, não foi possível realizar análise considerando horizonte de tempo superior (exemplo 10 e 20 anos), e considerando que essa análise compara dois tratamentos com um período finito de intervenção terapêutica, esse tipo de análise faz sentido num horizonte menor de tempo, corroborada pela diferença de custo não substancial entre as análises com horizonte de tempo de 4 e 5 anos.

No modelo, foram estimados os custos absolutos dos tratamentos sem desconto, e os custos com aplicação de taxa de desconto de 5%.

Resultado: cladribina oral versus natalizumabe

Em quatro anos, na simulação houve uma economia de R\$ 18.448 (16,3%) sem taxa de desconto e considerando a taxa de desconto de 5%, a economiza seria de R\$ 13.879 (13,2%), Tabela 36.

Tabela 36. Custo-minimização (cladribina oral versus natalizumabe)

	Custo em 4 anos (sem taxa de desconto)	Custo em 4 anos (com taxa de desconto)
Cladribina	R\$ 94.562,00	R\$ 91.292,00
Natalizumabe	R\$ 113.011,00	R\$ 105.170,00

Diferença (Absoluta)	- R\$ 18.488,00	- R\$13.879,00
Diferença (porcentual)	-16,3%	-13,2%

Resultado: cladribina oral versus alentuzumabe

Em quatro anos, na simulação houve uma economia de R\$ 2.932 (3,0%) sem taxa de desconto e considerando a taxa de desconto de 5%, a economia seria de R\$ 2.920 (3,1%), Tabela 37.

Tabela 37. Custo-minimização (cladribina oral versus alentuzumabe)

	Custo em 4 anos (sem taxa de desconto)	Custo em 4 anos (com taxa de desconto)
Cladribina	R\$ 94.562,00	R\$ 91.292,00
Alentuzumabe	R\$ 97.495,00	R\$ 94.212,00
Diferença (Absoluta)	- R\$ 3.932,00	- R\$ 2.920,00
Diferença (porcentual)	- 3%	-3,1%

Importante lembrar que a posologia da cladribina e o alentuzumabe elevam o custo nos dois primeiros anos, como pode ser observado na Tabela 38.

Tabela 38. Custos anuais de tratamento, considerando migração de linha terapêutica (sem taxa de desconto)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cladribina	R\$ 41.698	R\$ 41.698	R\$ 5.449	R\$ 5.718	R\$ 4.584
Natalizumabe	R\$ 27.702	R\$ 28.631	R\$ 28.720	R\$ 27.958	R\$ 27.058
Alentuzumabe	R\$ 50.096	R\$ 30.760	R\$ 10.359	R\$ 6.279	R\$ 1.616

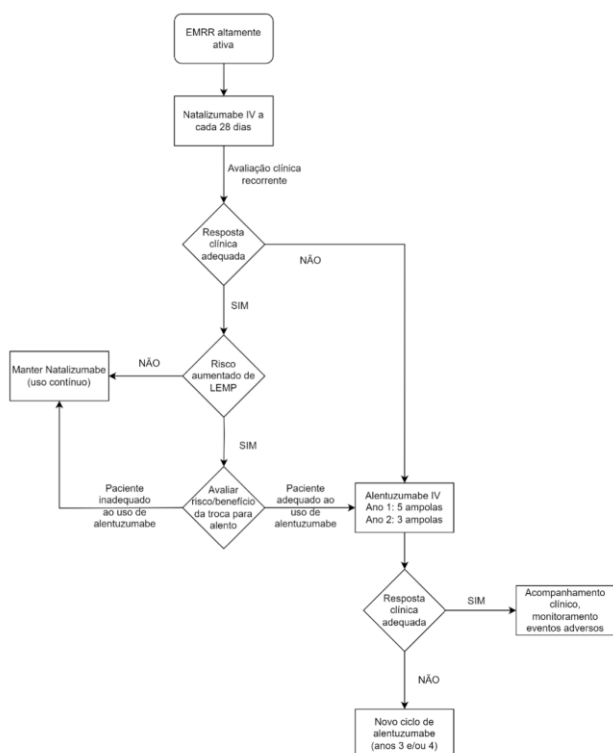
Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi refeita para alinhar-se com o novo cenário, direcionando a cladribina oral aos pacientes com contraindicação ao uso do natalizumabe, em especial devido ao risco aumentado de LEMP, como uma alternativa ao alentuzumabe.

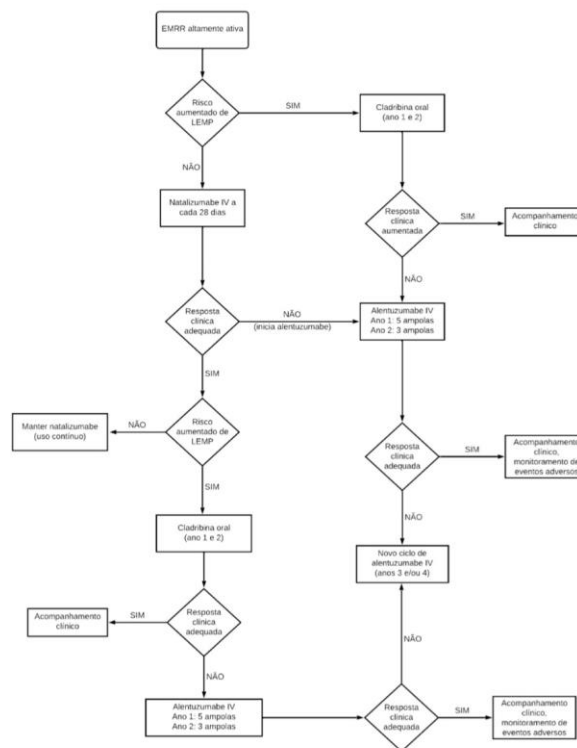
Na falha ao uso da cladribina, a proporção de pacientes falhados iniciaria o uso do alentuzumabe. Na *Figura 12*, podemos observar o fluxo de tratamento dos pacientes com EMRRaa.

Figura 12. Cenário base e alternativo do fluxo de tratamento dos pacientes com EMRRaa. Fonte: Documento encaminhado pelo demandante adaptado pela Conitec.

a. Cenário atual (base)



b. Cenário alternativo



Os parâmetros populacionais são os mesmos estimados no dossiê inicial, com um quantitativo de 5.204 em uso de natalizumabe em 2022, e crescimento de 8,2% ao ano.

Análises da base do DATASUS, com disponibilidade de informações até maio de 2023, foi estimado que no cenário base (atual) que: 45% dos pacientes estavam em uso do natalizumabe por EMRRaa (com base na linha de tratamento progressa), 21% dos pacientes em 2023 estavam no primeiro ano de uso do natalizumabe, 18% dos pacientes em 2023 estavam no segundo ano de uso do natalizumabe e 61% dos pacientes em 2023 estavam em uso de natalizumabe há mais de 2 anos.

No cenário alternativo, existem duas fontes principais de pacientes para construção da coorte de potenciais pacientes que fariam uso da cladribina: o paciente que já está em tratamento com natalizumabe, onde existe uma quantidade de pacientes com risco aumentado de LEMP, mas que continua em tratamento com natalizumabe; e uma entrada de pacientes virgens de tratamento, que iniciam direto com o tratamento de natalizumabe, independentemente do status de vírus JC, Figura 12 b. Para a população que já está em tratamento, a estimativa utilizada foi de uma taxa de falha terapêutica por progressão da doença de 4,15% (taxa estimada a partir da análise de pacientes que trocaram de tratamento após uso de natalizumabe entre maio de 2022 e maio de 2023) sobre toda a coorte, que inicia o tratamento com alentuzumabe após falha (note que essa parcela de 4,15% é bem distante do quantitativo de pacientes com presença do vírus JC, estimado em 57%), mais os pacientes que são JC positivos e estão sob uso de natalizumabe por ≥ 2 anos. A segunda fonte de potenciais pacientes ao uso da cladribina são os pacientes virgens de tratamento, que já recebem contraindicação inicial ao tratamento com

natalizumabe, e foi estimado em 10% dos pacientes (estimativa advinda da discussão com especialista, que já apresentariam um alto índice do vírus JC logo no início do tratamento). A partir do terceiro ano foi considerado uma taxa de falha para o tratamento com cladribina, Tabela 39, que leva o paciente a migrar para o tratamento com o alentuzumabe.

Tabela 39. Taxa de falha no tratamento com cladribina oral e com alentuzumabe.

Taxa de falha / ciclos adicionais (valor absoluto)		
Ano	Cladribina oral	Alentuzumabe
Ano 1	0%	0%
Ano 2	0%	0%
Ano 3	9,30%	30%
Ano 4	4,20%	16%
Ano 5	3,20%	0%

Resultados da análise do impacto orçamentário

Dado os pressupostos assumidos para o modelo de impacto orçamentário, no cenário alternativo, no primeiro ano (2024) teríamos 2.742 pacientes com EMRRaa em tratamento, com 1526 (55,6%) dos pacientes sob uso do natalizumabe, 105 (4%) dos pacientes sob tratamento do alentuzumabe e 1111 (40,5%) dos pacientes estariam sob tratamento da cladribina. No quinto ano, teríamos 3.758 pacientes com EMRRaa em tratamento, com 1621 (43,1%) dos pacientes sob uso do natalizumabe, 587 (15,6%) dos pacientes sob tratamento do alentuzumabe e 1549 (41,2%) dos pacientes estariam sob tratamento da cladribina.

Tabela 40. Fluxo de pacientes do cenário atual para o cenário alternativo

FLUXO RESUMIDO DE PACIENTES					
Fluxo resumido de pacientes	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual					
Pacientes totais	2742	2966	3210	3473	3758
Natalizumabe	2636	2752	2881	3025	3184
Cladribina oral (em tratamento)	0	0	0	0	0
Cladribina oral (em acompanhamento)	0	0	0	0	0
Alentuzumabe (em tratamento)	105	215	255	283	297
Alentuzumabe (em acompanhamento)	0	0	74	165	277
Cenário alternativo					
Pacientes totais	2742	2966	3210	3473	3758
Natalizumabe	1526	1383	1454	1534	1621
Cladribina oral (em tratamento)	1111	1415	419	237	257
Cladribina oral (em acompanhamento)	0	0	1007	1237	1292
Alentuzumabe (em tratamento)	105	168	256	332	316
Alentuzumabe (em acompanhamento)	0	0	74	133	271

Desta forma, no primeiro ano primeiro ano seria de R\$ 15,5 milhões e ao longo de cinco anos o custo ao SUS seria de aproximadamente R\$ 403,1 milhões, com uma economia de aproximadamente R\$ 45,5 milhões em relação o tratamento de EMRRaa no cenário atual, Tabela 41.

Tabela 41. Impacto orçamentário ao longo de 5 anos

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO						
	2024	2025	2026	2027	2028	2024 - 2028
Total cenário atual	R\$ 78.302.560	R\$ 84.947.243	R\$ 89.982.247	R\$ 95.081.194	R\$ 100.202.515	R\$ 448.515.759
Total cenário alternativo	R\$ 93.848.391	R\$ 103.724.218	R\$ 69.710.482	R\$ 66.506.604	R\$ 69.291.513	R\$ 403.081.208
Impacto orçamentário incremental	R\$ 15.545.832	R\$ 18.776.975	-R\$ 20.271.765	-R\$ 28.574.590	-R\$ 30.911.001	-R\$ 45.434.551

13.2 Contribuições sobre experiência pessoal ou opinião – análise qualitativa

A análise qualitativa das contribuições ao formulário de consulta pública e anexos enviados foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. A análise foi realizada a partir dos três grupos de perguntas, a saber: comentários sobre a incorporação da tecnologia em análise; experiências positivas e negativas com a tecnologia em pauta; experiências positivas e negativas com outras tecnologias. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura de todas as contribuições. Na segunda etapa, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação utilizando planilha eletrônica e com o suporte do software NVivo®. Os critérios de codificação foram: 1. Identificar os argumentos e evidências trazidas pelos participantes da consulta para justificar a incorporação do medicamento em avaliação; 2. Identificar as experiências positivas e negativas com o medicamento e com outras tecnologias; 3. Identificar os núcleos temáticos. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

Perfil dos participantes

As mulheres cisgênero responderam por 69,75% (n=1.854) das contribuições. A maioria das contribuições foi enviadas por pessoas autodeclaradas brancas (73,07%; n=483), com média de idade de 38,7 anos (desvio padrão= 21,43) e da região Sudeste(53,65%; n=1.426). Destaca-se a baixa participação de pessoas autodeclaradas pretas (5,76%; n=153), indígenas (0,15%; n=4) e de participantes residentes na região Norte do país (3,35%; n=89) (Tabela 42).

Tabela 42. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 27/2023 que enviaram contribuições pelo formulário de experiência ou opinião. Julho-agosto, 2023, Brasil.

Variáveis	n	%
Identidade de gênero		
Homem cisgênero	762	28,67
Homem transgênero	3	0,11
Intersexo	1	0,04
Mulher cisgênero	1.854	69,75
Mulher transgênero	1	0,04
Não-binária	10	0,38
Outros	27	1,01
Cor ou Etnia		
Amarelo	37	1,39
Branco	1.896	71,33
Pardo	568	21,37
Preto	153	5,76
Indígena	4	0,15
Idade (n=2.577)		
menor 18	14	0,54
18 a 24	199	7,73
25 a 39	1314	51,03
40 a 59	902	35,03
60 ou mais	148	5,67
Região do país		
Norte	89	3,34
Nordeste	254	9,56
Sul	653	24,57
Sudeste	1.426	53,65
Centro-Oeste	236	8,88

Ao serem questionados quanto à opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, 99,7% (n=2.650) responderam que a cladribina oral deve ser incorporada ao SUS no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa (Tabela 43). Destaca-se que 84,46% (n=2.245) dos participantes relataram não possuir experiência com o medicamento em avaliação, mas 6,88% (n=183) eram pacientes que relataram alguma experiência com o medicamento (Tabela 43).

Tabela 43. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta pública nº 27/2023 contidas no formulário de experiência ou opinião. Julho-agosto, 2023 Brasil.

Variáveis	n	%
Tipo de Contribuição		
Paciente	809	30,44
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1.176	44,24
Profissional de saúde	143	5,38

Variáveis	n	%
Interessado no tema	485	18,25
Empresa	1	0,04
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	3	0,11
Organização da Sociedade Civil	41	1,54
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	2.650	99,70
Não acho que deve ser incorporado no SUS	5	0,20
Não tenho opinião formada	3	0,10
Experiência com o medicamento em avaliação		
Não	2.245	84,46
Sim, como cuidador ou responsável	168	6,32
Sim, como paciente	183	6,88
Sim, como profissional de saúde	62	2,33
Experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença		
Não	1.616	60,80
Sim, como cuidador ou responsável	275	10,35
Sim, como paciente	701	26,37
Sim, como profissional de saúde	66	2,48
Conhecimento da Consulta Pública		
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	1039	39,09
Associação/entidade de classe	135	5,08
Diário Oficial da União	3	0,11
E-mail	71	2,67
Site da CONITEC	31	1,17
Redes sociais	1284	48,31
Outro meio	95	3,57

Observou-se que a maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por meio de redes sociais (48,31%; n=1.284) e amigos, colegas ou profissionais de trabalho (39,09%; n=1.039). Além disso, pacientes (30,44%; n=809) e seus familiares, amigos ou cuidadores (44,24%; n=1.176) foram aqueles com maior contribuição na consulta pública.

Análise qualitativa - Eixo 1: Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec

Os argumentos elencados pelos participantes para justificar a incorporação da cladribina no SUS foram organizados nas seguintes categorias temáticas: aumento da qualidade de vida; melhora na adesão terapêutica; efetividade do medicamento e segurança; necessidade de mais opções terapêuticas no SUS; possibilidade de engravidar com segurança; prevenção da incapacidade; e direito à saúde.

Impacto da cladribina na qualidade de vida dos pacientes

Os pacientes com experiência com a cladribina enfatizaram o impacto positivo em sua qualidade de vida, por não apresentar nenhum ou poucos eventos colaterais, controlar os surtos e a progressão da doença, bem como possibilitar uma vida normal:

“Desde que iniciei o tratamento com a cladribina, não tive novos surtos e nem progressão da doença. Com a doença controlada, consigo viver de forma mais tranquila em todos os aspectos da minha vida (sou advogada CLT, finalizando minha especialização, atleta amadora, etc.). No mais, a dosagem do remédio, a meu ver, é muito favorável para melhor qualidade de vida”.

Os pacientes também destacaram a comodidade na administração. Pacientes que residem em cidades do interior apontaram para o impacto na qualidade de vida, por não precisarem se deslocar para outras cidades para fazer as infusões:

“Moro no interior, viajo com dificuldades todos os meses, são horas de viagem, enjoos, dores de cabeça, para ter acesso a um tratamento. O Mavenclad traria conforto e qualidade de vida ao paciente que tem dificuldade para se locomover e tem limitações físicas.

A qualidade de vida é um dos fatores mais relevantes quando se fala da convivência com a Esclerose Múltipla. Com o uso da cladribina, o paciente pode levar uma vida “normal” e utilizar apenas a ingestão de comprimidos nos anos de início ciclo, sendo assim só precisará novamente dali há alguns anos, onde ele pode viver livremente, ter filhos, viajar, trabalhar sem precisar se preocupar com infusões ventosas e datas de uso de medicamentos”.

Além disso, os pacientes argumentaram que a cladribina lhes dará mais autonomia e evitará que percam horas ou dias de trabalho devido ao tempo necessário para as infusões, assim como por não apresentar os eventos adversos de outros medicamentos, como o natalizumabe.

“Esse medicamento trará mais autonomia aos portadores, não precisando perder horas em clínicas tomando medicações, e no meu caso, não perderei dias de trabalho já que sempre sofro com efeitos colaterais pós aplicação do Natalizumabe.

Compartilho da mesma opinião quanto aos pacientes citados no Relatório para Sociedade sobre o uso do Natalizumabe que afeta as atividades diárias como no trabalho, onde é preciso se ausentar para se ter a infusão do medicamento num ambiente apropriado, que é o mesmo que acontece comigo, porém, como faço faculdade e sou bolsista, há casos que preciso faltar às aulas e algumas vezes o Natalizumabe me causa mal estar onde preciso ficar de repouso. A inclusão do Cladribina facilitaria nossas vidas”.

Os profissionais de saúde com experiência no uso do medicamento também apontaram o impacto da cladribina na qualidade de vida dos pacientes: redução de sequelas, poucos eventos adversos e o fato de ser uma opção segura para mulheres que desejam engravidar. Também destacaram a melhora na qualidade do atendimento nos centros de referência que receberiam um volume menor de pacientes pelo fato de a tecnologia em avaliação ser de uso oral.

“Como médica Neurologista, especialista em Neuroimunologia, pude ver na prática o impacto na qualidade de vida e redução de sequelas em pacientes que fizeram uso da medicação na rede privada. Acredito que deveria ser acessível a toda população acometida pela doença.

Cladribina Oral pode trazer uma nova opção para tratamento de pessoas com EMRR de alta atividade, não apenas para aquelas que tenham contraindicação ao Natalizumabe, mas pode melhorar a qualidade atual de atendimento nos centros de referência, uma vez que estes, em geral, recebem os pacientes de Natalizumabe mensalmente para que recebam a medicação e o volume de pacientes em Natalizumabe tem crescido. Além disso, Cladribina Oral pode proporcionar uma vida mais livre para as candidatas a ela”.

Familiares e cuidadores também trouxeram depoimentos apontando o impacto positivo do medicamento na qualidade de vida do paciente:

“Tenho um filho de 19 anos, portador de esclerose múltipla altamente ativa, em uso de natalizumabe já há mais de dois anos. As infusões mensais são desgastantes, prejudicam a frequência escolar dele, que precisa faltar aula todo mês. Prejudica vida social. A quantidade de efeitos colaterais só vêm aumentando, prejudicam as relações sociais, e ainda vive o risco de uma positividade do vírus JCV e desenvolvimento de Lemp. O natalizumabe é uma alternativa mas não é seguro para sempre”.

Adesão à terapêutica

Os aspectos que facilitam a adesão concentram-se no fato de se tratar de um medicamento com administração por via oral, de fácil transporte, que dispensa a frequência aos centros de infusão e o manejo de toda a burocracia associada aos serviços. Isso permite que mantenham uma rotina funcional, com viagens, planejamento de carreira em seus empregos, aumentando sua autonomia.

“Eu acho que a Cladribina deve ser incorporada no SUS como uma primeira opção em paciente com EM altamente ativa, visto que é uma medicação oral (fácil posologia), boa aceitação pelos pacientes e baixas taxas de efeitos colaterais. Possui ainda baixo custo de monitorização. Quanto a custo-efetividade cabe ressaltar que a cladribina está nas medicações essenciais OMS 2023, incluída recentemente. Lista essa que inclui medicações com benefícios clínicos evidentes e considerando custos. (Profissional de saúde)”.

Pacientes percebem-se menos doentes por poderem tomar o medicamento em suas próprias casas, fora de ambientes hospitalares considerados estressantes e invasivos, e que os expõem a riscos de infecção; além de evitarem o que consideram uma alta frequência a consultas de acompanhamento com profissionais de saúde e a serviços de saúde para realização de exames.

“A medicação traz maior qualidade e autonomia na vida de pessoas com Esclerose Múltipla RR Altamente Ativa. O simples fato de não precisarmos nos deslocar para ambiente ambulatorial, faz com que nos sintamos menos adoecidos, além da diminuição, efetiva, dos sintomas diários. É obrigação e dever do Governo Federal e dos órgãos responsáveis (como instituições públicas e associações) garantir qualidade de vida aos pacientes, sendo este constitucional, o acesso ao sistema de saúde que nos atenda”.

Isso ganha destaque diante de respostas que descrevem a obrigatoriedade da terapêutica com fármacos injetáveis em centros infusionais como fator que dificulta a permanência em empregos, aumenta as interrupções do tratamento e altera com severidade a rotina de pacientes e seus familiares. Alguns exemplos ilustrativos:

“Por fim, temos recebido, através dos canais de acolhimento da AME [Associação de Pacientes Amigos Múltiplos pela Esclerose] frequentemente, relatos de pessoas em uso de Natalizumabe que enfrentam extrema dificuldade de permanecer, de maneira perene, em empregos, ou até mesmo conseguir vínculo empregatício devido à necessidade de frequente absenteísmo no trabalho para as infusões de Natalizumabe, que apesar de serem de 1h, nem sempre permitem que a pessoa consiga fazer a infusão rapidamente, pois além da burocracia dos centros de referência e serviços de infusão, muitos moram em outros municípios que o local de infusão, precisando, por vezes, de longas viagens, de até 900km, para manter o tratamento e seus benefícios. (Anexo enviado por Associação Amigos Múltiplos pela Esclerose)”.

De igual sorte, a necessidade de exames regulares decorrentes do uso de medicamentos específicos, que demandam o deslocamento entre cidades, dificulta a manutenção do tratamento, atrasando doses, bem como alterando a rotina do(a) paciente.

“Além disso, o monitoramento de LEMP com imagens deve ser realizado ao menos semestralmente nos pacientes com anti-JCV positivo sérico e, em várias das longínquas cidades dos rincões de Minas Gerais, conseguir uma ressonância magnética por ano já é algo raro. E ainda tem o exame sérico, que só se consegue, no SUS, através do programa de suporte ao paciente de Natalizumabe, e deve ser coletado em dias específicos em laboratórios específicos, e que não são muito disponíveis no interior, fazendo muitas pessoas precisarem se deslocar mais um dia a cada 4 ou seis meses para coletar o exame (Anexo enviado por profissional de saúde que declara conflito de interesse)”.

O que não acontece com aqueles(as) que fazem uso da cladribina oral, como nota-se neste trecho:

“A cladribina oral tem eficácia e segurança comprovadas, incluindo estudos de longo prazo, e uma posologia confortável e facilitada, podendo trazer benefícios clínicos, sociais e financeiros às pessoas que dela necessitem, uma vez que não as torna dependentes de infusões mensais, como no Natalizumabe, ou de monitoramento mensal, como o Alentuzumabe, que tão frequentemente as afastam de suas rotinas de trabalho, vida social e familiar. Além disso, não há, até o momento, casos de LEMP relatados em pessoas que utilizaram cladribina em comprimidos. (Anexo enviado por Associação Amigos Múltiplos pela Esclerose)”.

2.2.3 Possibilidade de engravidar com segurança

A possibilidade de engravidar com segurança é uma vantagem importante da cladribina. Algumas pacientes relataram ter abdicado de ser mães por falta de opção terapêutica segura.

“Por ser uma medicação de alta eficácia e substituta ao natalizumabe para pacientes que possuem JCV positivo como eu, que tenho JCV em alta titularidade e não estou indicada a medicações de menores eficácia devido ao perfil da doença, alta carga lesional alta atividade, Tenho vontade de engravidar e gostaria de um medicamento seguro como o mavenclad para engravidar com a Esclerose múltipla RR estável. Portanto acho que deve ser incorporado no SUS o mais rápido possível”.

Familiares também relataram casos de pacientes impedidas de engravidar devido às medicações que utilizam e argumentaram que a maternidade é um direito humano, como se observa a seguir: “Maternidade é direito humano. O medicamento possibilita isso. O impacto público será mínimo comparado aos benefícios”.

Prevenção da incapacidade

Em função da redução de surtos, de não provocar eventos adversos incapacitantes e de evitar incapacidade laboral, foram destacados os ganhos relacionados ao uso da cladribina nesse sentido; o que, segundo os participantes, pode também colaborar para a diminuição do gasto público com reabilitação e aposentadoria.

“É fundamental que esse medicamento seja incorporado ao SUS, visto que medicamentos de alta eficácia atrasam a progressão da doença, que, se tiver alta atividade no paciente, pode causar sequelas incapacitantes e irreversíveis. Essas sequelas também geram gastos ao Estado, pois muitas vezes a pessoa precisa de aposentadoria, tratamento e reabilitação, além do peso psicológico disso para o paciente que precisa conviver com as angústias de portar tal doença”.
(Paciente)

Os profissionais de saúde também mencionaram a ação do medicamento na redução de surtos e na prevenção de novas lesões que resultem em incapacidade.

“A Cladribina oral trará inúmeros benefícios e vantagens às pessoas que vivem com Esclerose Múltipla e são atendidas no âmbito do SUS. A Cladribina oral demonstrou ser eficaz ao reduzir de forma significativa a ocorrência de novos surtos, prevenindo surgimento de novas lesões no Sistema nervoso central e evitando desenvolvimento e acúmulo de incapacidade física. Os resultados de eficácia foram ainda mais expressivos e impactantes em pessoas que apresentavam Esclerose múltipla ativa”.

Familiares e cuidadores trouxeram relatos sobre pacientes que ficaram com dificuldades motoras por conta de surtos. Segundo o relato, estes poderiam ser evitados com o uso de outros medicamentos. Aqui, especificamente, o familiar se refere à cladribina para essa finalidade:

“Minha esposa foi diagnosticada com esclerose múltipla em 09/2022 após uma sucessão de surtos seguidos que produziu dificuldade motora, falta de sensibilidade, desequilíbrio e fadiga, sendo necessária internação para tratamento do surto. Por ser uma doença que pode se manifestar de diferentes formas e produzir sequelas graves, os tratamentos ofertados devem ser também diversos para que o paciente consiga evitar surtos com o medicamento correto. Por isso, sou a favor da inclusão da cladribina”.

Necessidade de mais opções terapêuticas

Vários pacientes relataram necessidade de opções de tratamento em função das falhas terapêuticas com medicamentos anteriores ou por terem o vírus JC (John Cunningham) positivo e risco de LEMP (Leucoencefalopatia

Multifocal Progressiva) no uso continuado do natalizumabe. Associada a este problema e ao alto custo da cladribina, menciona-se com frequência a via da judicialização.

“Esse medicamento foi prescrito pela minha neurologista, após 15 anos de doença, sem tratamento de sucesso com os medicamentos até então fornecidos pelo SUS. Consegui ter acesso por meio de ação judicial e já estou bem melhor, condição esta atestada tanto por exame físico realizado pela minha neurologista quanto pelo exame de ressonância magnética.

Fui diagnosticada com EM há 3 anos. Quando precisei do remédio de alto custo, o SUS me ajudou. Porém logo depois meu corpo não se adaptou, precisando de um medicamento não disponível na rede pública. Foi preciso demonstrar à justiça a necessidade imediata de disponibilidade de outro medicamento. Quando iniciei, o medicamento que consegui através da justiça, me trouxe qualidade de vida que somente, na época, alguns poucos pacientes tinham acesso. Uma única injeção 1x ao mês mudou a minha vida”.

Efetividade e segurança

Considera-se a cladribina como efetiva e segura na remissão de sintomas e na melhora do quadro clínico. Ausência de surtos e resultados positivos relacionados à marcha e deambulação são argumentos para a inclusão dessa tecnologia no SUS.

“Minha filha tem esclerose desde 2019, quando foi detectada a doença. Há três anos ela usou esse remédio como experiência de laboratório e nunca mais teve nenhum surto! Esse remédio deve ser incorporado à lista de remédio do SUS. (Familiar, amigo ou cuidador)”.

A não-interferência da tecnologia avaliada na manutenção da resposta imune a vacinas também é evocada como relevante, especialmente em contextos de pandemia:

“Também é importante ressaltar que se verifica adequada resposta imune a vacinas, como por exemplo a influenza, independente da duração do tratamento e o intervalo de tempo à última administração de cladribina. Isso é muito importante para os pacientes, principalmente pela segurança dos pacientes em caso de necessidade de imunizações, principalmente em emergências, como a decorrente da pandemia de Covid19 ou no caso de necessidade de imunizações repetidas como para a influenza”. (Anexo enviado por profissional de saúde)

A menção à segurança refere-se à compreensão de que o medicamento avaliado tem raros eventos adversos em comparação com os injetáveis, além de ser reconhecido como seguro para pessoas soropositivas para anti-JCV sob risco de desenvolver LEMP a partir da terapia com natalizumabe. Há relatos de que as pessoas que usam/usaram “não sentiram nada”, em referência a sintomas como febre, enjoos ou dores de cabeça, presentes após as infusões de outros medicamentos para a mesma indicação.

“Por último, a minha experiência como prescritora de cladribina tem sido, até o momento, positiva. Os pacientes estão estáveis, apresentam quase ou nenhum evento adverso relativo aos dias de tomada do medicamento, além de nenhum ter apresentado linfopenia abaixo de 700, algo muito frequente dentre os pacientes em uso de fingolimode, por exemplo, medicação já incorporada e largamente utilizada no SUS, além de a linfopenia de Cladribina não ter sido sustentada nestes pacientes. Considero uma opção segura e eficaz”. (Anexo enviado por profissional de saúde)

Frequentemente, a comparação entre a experiência com a cladribina e a experiência com os outros medicamentos disponíveis no SUS para tratamento da esclerose múltipla é usada na elaboração dos argumentos em defesa da inclusão da tecnologia avaliada no SUS. A reivindicação é pelo acesso a uma alternativa compreendida como a que tem melhor relação entre segurança e efetividade na remissão de sintomas e produção de uma percepção de estar saudável.

Direito à saúde

Para os participantes, a incorporação da cladribina no SUS se relaciona com o direito constitucional à saúde. Esse argumento esteve presente nos comentários de todos os segmentos sociais que participaram desta consulta pública.

“Dada a locação de recursos sociais e impostos pagos, os recursos destinados ao sus devem ser utilizados para levar à população atendida o máximo possível para que esta população não fique desamparada ou tenha a necessidade de arcar com custos não cabíveis em sua realidade”. (Interessado no tema)

“Existem pessoas com baixa renda e que não podem pagar pelo tratamento, e ter acesso aos medicamentos e a equipe multidisciplinar é um direito e permite que a pessoa possa exercer a sua cidadania”. (Interessado no tema)

Participantes contrários à inclusão da cladribina no SUS

Um participante na condição de interessado e sem experiência com o medicamento manifestou-se contrário à inclusão da cladribina no SUS, com base na recomendação preliminar da Conitec, que reconhece a eficácia do medicamento, mas aponta que não há evidências de superioridade com relação ao tratamento disponível no SUS.

Outros quatro participantes, apesar de terem assinalado a opção “Não acho que deve ser incorporado no SUS”, apresentaram argumentos favoráveis à incorporação da cladribina.

Eixo 2: Experiência com a tecnologia em avaliação

Dos 2.658 participantes, 413 manifestaram ter experiência com o medicamento em avaliação, sendo 62 profissionais de saúde, 183 pacientes e 168 cuidadores ou responsáveis. Após uma primeira análise, foram excluídas algumas contribuições por: a) referirem-se a outro medicamento; b) por manifestarem não ter experiência com o medicamento. Dessa forma, a análise da categoria “efeitos positivos e negativos com o medicamento em avaliação” se fez sobre um total de 245 contribuições, sendo 55 de profissionais de saúde, 79 de pacientes e 111 de cuidadores ou responsáveis.

Aspectos positivos e facilidades

Quando descritos os efeitos positivos, foram destacados: a) a eficácia do medicamento no controle/estabilização/remissão dos sintomas, redução de surtos e diminuição de internações; b) a segurança e melhor adesão ao tratamento com baixa descontinuação da terapêutica, devido aos seguintes fatores: comodidade na administração (via oral com poucos comprimidos), ciclos curtos e intervalos longos entre eles, não-necessidade de infusões mensais, facilidade para monitorar (não precisa de vigilância contínua) e o fato de apresentar poucos eventos adversos; c) a qualidade de vida: não precisa de internações e permite levar uma vida ativa e produtiva, com aumento de autonomia e liberdade para planejamento familiar (foi destacada a possibilidade de engravidar); d) redução de custos familiares e para o sistema de saúde: menos complicações decorrentes do controle da doença, não há necessidade de exames frequentes, baixo índice de complicações inerentes à administração e a eventos adversos (ao contrário dos medicamentos infusionais).

“O medicamento oral facilita a rotina diária, inclusive no trabalho, permite convívio normal com amigos e familiares, com tratamento realizado em casa, sem deslocamentos. Além disso, há facilidade de não ser de uso diário, apenas em ciclos do tratamento, oferecendo conforto ao paciente, evitando esquecimento de utilização. Não tive efeitos colaterais que usualmente pacientes têm com outros medicamentos para esclerose múltipla e tive redução do número e tamanho das lesões nas ressonâncias”. (Paciente)

Aspectos negativos e dificuldades

Os efeitos negativos mais considerados foram o elevado valor e a dificuldade do acesso ao medicamento. Foi mencionada também uma alta tendência à judicialização, narrada como muito desgastante e custosa. Os eventos adversos mencionados foram situados no início do tratamento e considerados menores perante os ganhos do medicamento: enjoo, tontura, queda de cabelo, aumento de acne, dor de cabeça, fadiga, febre, dor no corpo e queda da imunidade, sobretudo nos primeiros dias de ingestão.

“Posso mencionar os efeitos colaterais que senti pelo tratamento (muita coceira na pele e queda de cabelo), mas esses efeitos são muito menores e mais tranquilos do que outros sintomas que pessoas que tomam outros medicamentos relatam. Contudo, a pior dificuldade foi não ter acesso ao medicamento pelo SUS e ter o acesso a ele negado pelo plano de saúde. Precisar recorrer à justiça depois de receber um diagnóstico difícil como esse foi uma das piores partes do processo. Foi muito desgastante”. (Paciente)

Eixo 3 - Experiência com outras tecnologias

A análise de frequência, realizada a partir das respostas à pergunta aberta relativa aos “medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s)” com os quais tiveram alguma experiência, mostra que o leque de tecnologias com as quais os respondentes tiveram contato, direta ou indiretamente, é amplo e variado.

Como é possível se depreender da nuvem de palavras abaixo (Figura 13), o natalizumabe (475 citações; 25% do total das citações de tecnologias) é o medicamento com o qual os respondentes tiveram a maior experiência,

seguido das betainterferonas (1a e 1b; n=338; 18%), do fumarato de dimetila (n=249; 13%), do cloridrato de fingolimode (n=230; 12%), do acetato de glatirâmer (n=210; 11%); do ocrelizumabe (n=114; 06%); da alfainterferona (2b; n=85; 04%), da teriflunomida (n=61; 03%); do alentuzumabe (n=22; 01%); e do ácido fumárico siponimode (1 citação).

Entre os demais procedimentos terapêuticos citados, além dos fármacos, pelos respondentes, vale mencionar a pulsoterapia (com corticoide; n=40; 02%), assim como uma variedade de outras tecnologias, utilizadas em determinados casos para combater sintomas da EM ou comorbidades: cirurgias; exames laboratoriais e de imagem; fisioterapia; fonoaudiologia; acompanhamento com nutricionista; plasmaferese; uso de psicofármacos; psicoterapia; transplante de células-tronco; e uso de vitaminas.

Figura 13. Medicamentos citados: nuvem dos 100 termos mais citados, além da tecnologia em avaliação, após correções ortográficas e customização (substituição por nome do princípio ativo, fusão de sinônimos).



Fonte: Consulta Pública nº 27/2023 Conitec.

Anexos

Também foram analisados os seis (6) anexos: R1 - Profissional de saúde (aparentemente); R2 - Associação Amigos Múltiplos pela Esclerose; R3 - Relatório médico sobre uma paciente; R4 - médica que declara conflito de interesses; R5 - médica que declara conflito de interesses (repetido); R6 - fotografia sobre lesão de pele. As categorias temáticas resultantes foram: adesão aerapêutica; aumento da qualidade de vida; comparação com outros medicamentos; direito à saúde (acesso, capacidade de pagamento, disponibilidade); eficácia do medicamento; necessidade de mais opções terapêuticas no SUS; permitir o planejamento familiar; prevenção de incapacidades (e aumento da capacidade de trabalho); economia para o SUS; incorporação do medicamento em outros países; transtornos para o SUS; ética e conflito de interesses; sequência do tratamento.

Mencionaremos apenas as categorias não contempladas até aqui e aquelas que, repetidas, possam trazer informação complementar. No que diz respeito à eficácia do medicamento:

R1- *“Vários autores têm demonstrado a eficácia clínica e segurança da cladribina para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla (Santos et al., 2023), mostrando no primeiro ano efetividade comparável ao fingolimode com menor descontinuidade de tratamento e com tendência a menor incidência (embora não significativa) de surtos em relação a este em pacientes com esclerose múltipla altamente ativa, situação que tende a se manter no segundo ano, quando se completa o tratamento com cladribina (Adamec et al., 2023; Brownlee et al., 2023; Stępień et al., 2023), estendendo-se por maior prazo (Giovannoni et al., 2023)”.*

No que diz respeito à necessidade de mais opções terapêuticas no SUS, argumenta-se que, embora o alentuzumabe seja uma alternativa ao natalizumabe, ele não responde a todas as necessidades de saúde da população.

R2- *“A incorporação do Alentuzumabe, no entanto, não reduz a necessidade de frequentes idas ao serviço de saúde em relação às pessoas que se tratam com Natalizumabe, mas têm contraindicação à continuidade do uso pelo risco de LEMP. Apesar do baixo risco de LEMP, o uso do Alentuzumabe aumenta os riscos de surgimento de outras doenças autoimunes (9), impactando ainda mais a vida das pessoas que o utilizam. O monitoramento clínico-laboratorial de pessoas com EM que utilizam Alentuzumabe deve ser mensal por 48 meses após a última dose do mesmo, como preconiza o PCDT, mantendo a necessidade de acesso frequente ao sistema de saúde, não mais para infusões mensais, mas para realização e avaliação de exames laboratoriais mensais, o que pode ser dificultado em cidades do interior do Brasil, em que os pacientes precisam agendar exames laboratoriais e demoram semanas para receber os resultados pelo SUS”.*

Também se mencionou que agências de tecnologias de outros países fizeram a incorporação da cladribina após contemplar o impacto social e a relação da eficácia com um menor custo para o sistema de saúde (foram mencionados estudos). Nesse sentido, também foram apontados os transtornos ocasionados aos serviços pelos efeitos do natalizumabe, evitáveis com o medicamento em avaliação.

R1- *“Ginestal e colaboradores (2023) demonstraram que, em comparação com dimetilfumarato, a cladribina apresenta, na Espanha, menor custo e maior efetividade (maior QALYs), podendo representar uma estratégia eficiente de manejo gerando economia e contribuindo para a sustentabilidade do sistema de saúde nacional na Espanha. Da mesma forma, poderia ser uma interessante alternativa para pacientes do Sistema Único de Saúde, uma vez que já vem sendo empregada no sistema privado de saúde no país. Pipek e colaboradores (2023), os quais pertencem ao grupo de neuroimunologia da Universidade de São Paulo, realizaram uma revisão sistemática na qual desmonstraram custo efetividade da cladribina em comparação com outras drogas altamente ativas empregadas no tratamento da esclerose múltipla. Chamamos a atenção para este último trabalho que mostra a visão e, por consequência o anseio, de todos os profissionais que tratam das doenças imunomediadas do sistema nervoso central no Brasil. Na Inglaterra, conhecida pelo seu eficiente sistema de saúde pública, Hettle, Harty e Wong (2018) demonstraram custo efetividade da cladribina quando comparada a alemtuzumabe e natalizumabe em pacientes com esclerose múltipla altamente ativa”.*

R4- *“Nos últimos dois anos, com a maior disponibilidade de Natalizumabe em primeira linha para alta atividade de doença, vimos, em nosso centro de referência, o número de infusões aumentar vertiginosamente. Dobramos a capacidade do nosso centro de infusão, e seguimos com a agenda cheia para manter as infusões de Natalizumabe regulares e mensalmente. Por causa disso, um de*

nossos médicos residentes acaba ficando quase que exclusivamente dedicado à prescrição de medicamentos infusionais, em sua maioria, Natalizumabe, com cerca de 15-20 infusões deste para cada um dos dois dias de ambulatório que atendemos semanalmente. Com isso, é menos um residente para atender com qualidade as pessoas que de nós precisam, onerando os outros, o sistema, e piorando a qualidade de atendimento”.

CONSIDERAÇÕES FINAIS DA ANÁLISE

As contribuições de todos os segmentos sociais participantes, em especial de pacientes e profissionais de saúde com experiência com o medicamento em avaliação e com outros medicamentos são contundentes a respeito do aumento da qualidade de vida dos pacientes conferida pela cladribina oral, sobre a sua efetividade, assim como acerca das suas vantagens, quando comparado a outros medicamentos, como o natalizumabe. Foi recorrente a menção à possibilidade da(o) paciente engravidar com segurança, assim como seus benefícios no sentido de apresentar menos eventos colaterais, poupar o paciente de se deslocar para os centros infusionais (o que é uma dificuldade para aqueles que residem em cidades distantes destes serviços); representar uma opção para pacientes com falha terapêutica ou JC positivos e possibilitar que o acidente leve uma vida normal, prevenindo incapacidades.

14. Recomendação final da Conitec

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 15ª Reunião extraordinária, no dia 19 de setembro de 2023, deliberou por decisão unânime recomendar a incorporação no SUS da cladribina oral para tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente quando houver contra-indicação ou falha ao natalizumabe. Os membros da Conitec consideraram que as evidências ainda são incertezas quanto a superioridade e não-inferioridade quando a cladribina foi comparada ao natalizumabe, mas são robustas e refletiram os aspectos clínicos descritos pela contribuição da perspectiva do paciente, que mostram os benefícios clínicos da cladribina quando comparados ao placebo. No entanto, é importante salientar o debate sobre os aspectos que foram colocados em relação a quando a cladribina oral seria mais eficiente para o SUS. Neste sentido, provocou-se a discussão em relação ao uso da cladribina na contra-indicação ao natalizumabe e/ou falha ao natalizumabe. Neste cenário e com nova proposta de preço para incorporação da cladribina oral, a avaliação econômica obteve valores de custo-minimização custo-econômica para o SUS que também se refletiu na análise do impacto orçamentário. Pois houve entendimento, advindas das novas evidências científicas, da sustentação da eficácia por longos períodos após o uso da cladribina, tornando o SUS mais sustentável a partir do terceiro ano de uso da cladribina oral. E que as condições discutidas podem ser implementadas no atual cenário do SUS e mesmo que houver extrapolação do uso, isso não implicaria em resultados clínicos e econômicos importantes para o SUS. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 852/2023.

15. Decisão

PORTARIA SECTICS/MS Nº 62, DE 27 DE OUTUBRO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, conforme protocolo do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.023932/2023-56

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, conforme protocolo do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<https://www.gov.br/conitec/pt-br>. Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. Referências bibliográficas

1. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jul 1;20(4):380–3.
2. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F. B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):852–8.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Vol. 372, *The Lancet*. Lancet; 2008. p. 1502–17.
4. Chitnis T. The Role of CD4 T Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. Vol. 79, *International Review of Neurobiology*. Int Rev Neurobiol; 2007. p. 43–72.
5. Tizaoui K. Multiple sclerosis genetics: Results from meta-analyses of candidate-gene association studies. Vol. 106, *Cytokine*. Cytokine; 2018. p. 154–64.
6. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Mar 1;18(3):269–85.
7. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS - Number of people newly diagnosed with MS each year [Internet]. Available from: <https://www.atlasofms.org/chart/brazil/epidemiology/number-of-people-newly-diagnosed-with-ms>
8. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019 Mar 5;92(10):E1029–40.
9. Da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, Da Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Nov 1;4(6):572–9.
10. Entidade beneficente sem fins lucrativos. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABREM). 2021.
11. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol*. 2006 Jun;19(3):248–54.
12. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013 - Mapping multiple sclerosis around the world. 2013;1–28.
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Múltipla. Brasília - DF; 2021.
14. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb 1;17(2):162–73.
15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
16. Marques VD, Dos Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Aug 1;76(8):539–54.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 03, de 05 de fevereiro de 2021: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2020.
18. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, Osowski U, Weinhold C, Blauwitz S, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One*. 2020 May 1;15(5).
19. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2015 Aug 20;44(4):199–214.
20. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Jan 18;76(3):294–300.
21. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016 Jul 1;80(1):89–100.
22. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2012 Apr;34(4):857-869.e9.
23. Haas J, Korporal M, Balint B, Fritzsching B, Schwarz A, Wildemann B. Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4(+)CD25(+)FOXP3(+)CD31(+) T-cells in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2009 Nov 30;216(1–2):113–7.

24. Klotz L, Eschborn M, Lindner M, Liebmann M, Herold M, Janoschka C, et al. Teriflunomide treatment for multiple sclerosis modulates T cell mitochondrial respiration with affinity-dependent effects. *Sci Transl Med*. 2019 May 1;11(490).
25. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098–107.
26. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402–15.
27. Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2008 Dec;5(1):16–22.
28. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE MÚLTIPLA [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 13]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf
29. Dunham SR, Schmidt R, Clifford DB. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Using Immune Restoration. *Neurotherapeutics*. 2020 Jul 1;17(3):955–65.
30. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TYSABRI® natalizumabe [Bula]. 2021.
31. Fragoso YD, Mendes MF, Arruda WO, Becker J, Brooks JBB, Carvalho M de J, et al. Nearly one-half of Brazilian patients with multiple sclerosis using natalizumab are DNA-JC virus positive. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(10):780–2.
32. Merck S/A. Mavenclad® cladribina [Bula]. 2021.
33. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2021. p. 122.
34. 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 [Internet]*. 2018 Aug 3 [cited 2021 Nov 18];34(8):1361–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149804/>
35. Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2019 Aug 3 [cited 2021 Nov 18];35(8):1371–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786783/>
36. Piasecka-Stryczyńska K, Kaczyński Ł, Rolka M, Homa M, Staśkiewicz W, Paczwa P, et al. Systematic review and network meta-analysis (NMA) for cladribine tablets in achieving sustained disability improvement (SDI) in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol [Internet]*. 2022 [cited 2023 Mar 30];56(6):480–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36421066/>
37. Śladowska K, Kawalec P, Holko P, Osiecka O. Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol Sci [Internet]*. 2022 Sep 1 [cited 2023 Mar 30];43(9):5479–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35713731/>
38. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation [Internet]*. 2015 [cited 2023 Apr 9];2(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26468472/>
39. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010 Feb 4;362(5):416–26.
40. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med [Internet]*. 2006 Mar 2 [cited 2023 May 12];354(9):899–910. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510744/>
41. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med [Internet]*. 2010 Feb 4 [cited 2023 May 12];362(5):416–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089960/>
42. Saida T, Kira J ichi, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-

- label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Mar 30];11:25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28104251/>
43. Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019 Aug 3 [cited 2021 Nov 18];35(8):1371–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786783/>
 44. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2014 Sep 24 [cited 2023 May 1];349. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25252733/>
 45. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Mar 30];93:36–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051107/>
 46. CONITEC — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
 47. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/evidencereviewgroupreportcc.pdf>
 48. Saúde. BrasilM da. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 2021. p. 1a edição eletrônica com atualizações da 4a edição.
 49. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Available from: <http://www.cadth.ca/en/products/methods-and-guidelines?q=time+horizon>
 50. (SMC). SMC. SMC Advise: vedolizumab (Entyvio). 2015;
 51. cladribine (Mavenclad) [Internet]. [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cladribine-mavenclad-fullsubmission-130018/>



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136

