NOTA TÉCNICA Nº 2343/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

1.1. Solicitante: [redacted]

1.2. Processo nº 5000621-87.2025.4.03.6345

1.3. Data da Solicitação: 02/04/2025

1.4. Data da Resposta: 28/04/2025

RÉU: SAÚDE PÚBLICA

2. Paciente

[redacted]

2.1. Data de Nascimento/Idade: 28/12/1979 – 44 anos

2.2. Sexo: Feminino

2.3. Cidade/UF: Marília/SP

2.4. Histórico da doença: Esclerose Múltipla Progressiva Primária - CID G35

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

(a) **Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;**
Não.

(b) **Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;**
Não.

(c) **comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;**
Não.

(d) **imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;**
Não.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
MAVENCLAD 10mg – Cladribina – Tomar 04 comprimidos 10mg por 5 dias consecutivos, repetir no segundo mês e novo ciclo após 1 ano.	CLADRIBINA	1008904110045	NÃO	azatioprina, glatirâmer, dimetilfumarato, teriflunomida, betainterferona, fingolimode, natalizumabe e alentuzumabe.	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual
MAVENCLAD 10mg – Cladribina	**MAVENCLAD**	MERCK S/A	10 MG COM CT BL AL AL X 6	R$ 53.682.86	Tomar 04 comprimidos 10mg por 5 dias consecutivos, repetir no segundo mês e novo ciclo após 1 ano.	R$ 644.194,32
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R$ 644.194,32		
MÉDICO PRESCRITOR				**SAÚDE PÚBLICA**		

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 04/2025

4.3. Recomendações da CONITEC: Em junho de 2022, no Relatório de Recomendação de Nº 748, a CONITEC recomendou a NÃO incorporação no SUS da cladribina no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa, pois seus membros consideraram que não há evidência suficiente de que a cladribina oral seja similar ao natalizumabe e que tal incerteza poderia trazer impacto orçamentário incerto no SUS. Segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) publicada em 2022 pelo Ministério da Saúde do Brasil, são disponibilizados pelo SUS os seguintes medicamentos para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente: azatioprina, glatirâmer, dimetilfumarato, teriflunomida, betainterferona, fingolimode, natalizumabe e alentuzumabe.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que afeta o sistema nervoso central. Nela, o sistema imunológico agride a substância branca do cérebro, do tronco cerebral, da medula espinhal, do nervo óptico e do cerebelo, gerando déficits neurológicos em surtos e/ou progressivos. Como dito acima, os déficits neurológicos gerados pela EM podem envolver vários segmentos do sistema nervoso central, podendo assim se manifestar principalmente na forma de distúrbios da marcha, alterações localizadas na sensibilidade, desequilíbrio, alterações na visão e distúrbios na micção.

As principais formas de evolução clínica da EM são: forma remitente-recorrente (EM-RR) ou surto remissão, forma secundariamente progressiva e forma primariamente progressiva. A forma mais comum de EM é a remitente-recorrente, representando 85% de todos os casos. Ela caracteriza-se por ataques agudos (surtos) de déficits neurológicos, que se resolvem de maneira completa ou incompleta em dias ou semanas, com mínima progressão da doença entre os surtos. A forma de EM secundariamente progressiva é caracterizada por uma doença inicial do tipo remitente-recorrente que evolui com o tempo para uma piora gradual e progressiva dos sintomas neurológicos, com ou sem novos surtos agudos de déficits neurológicos. Aproximadamente 50% dos casos de EM-RR evoluem para a forma secundariamente progressiva após dez anos de doença.

A EM pode assim gerar danos neurológicos irreversíveis com o passar dos anos, podendo limitar funcionalmente os indivíduos doentes, levando muitos deles a se tornarem dependentes de terceiros, em graus variáveis, para a execução de atividades básicas de vida diária.

Existem vários medicamentos capazes de retardar ou modificar a história natural das formas remitente-recorrente e secundariamente progressiva da EM, tais como o acetato de glatirâmer, fingolimode, ocrelizumabe, natalizumabe, os betainferferons, a teriflunomida, o fumarato de dimetila, o alemtuzumabe, o ocrelizumabe e a cladribina. Eles são conhecidos com medicamentos modificadores de curso de doença (MMCDs), sendo capazes de reduzir o número de ataques/surtos neurológicos e a velocidade de progressão da incapacidade neurológica. Dessas medicações, segundo o Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla elaborado pela Academia Brasileira de Neurologia e publicado no ano de 2018, o fingolimode, o ocrelizumabe, o alentuzumabe, a cladribina e o natalizumabe são considerados medicamentos de alta eficácia no tratamento da esclerose múltipla. Segundo esse mesmo consenso, fármacos de alta eficácia devem ser utilizados no tratamento de pacientes com esclerose múltipla forma surto-remissão que apresentem doença com alta atividade ou que possuam fatores de mau prognóstico.

O Consenso da Academia Brasileira de Neurologia para o tratamento da esclerose múltipla pontua que é aceitável (embora não obrigatório) considerar a mudança de tratamento para um MMCD de menor potência nos casos em que se alcançou uma resposta satisfatória e estabilidade da doença por um período prolongado com MMCDs de maior potência

O PCDT de esclerose múltipla indica as seguintes opções terapêuticas modificadoras da doença: beta-interferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode, natalizumabe, alentuzumabe. O rol da ANS garante também a disponibilização desses medicamentos comprovadamente eficazes.

Cladribina

A cladribina é um quimioterápico oral com efeito imunossupressor que pode ser utilizada no tratamento de formas graves de esclerose múltipla remitente-recorrente e/ou secundariamente progressiva. O ensaio clínico CLARITY, que randomizou 1326 pacientes com EM-RR para receberem cladribina ou placebo, mostrou que a cladribina reduziu de maneira significativa a taxa de surtos neurológicos, o risco de progressão da incapacidade e as alterações de atividade de doença na ressonância magnética nos pacientes tratados. No entanto, seus resultados também mostraram que efeitos colaterais significativos, incluindo infecções graves, foram mais frequentes no grupo tratado com cladribina em relação ao grupo placebo.

Revisão sistemática e meta-análise em rede publicada em 2021 comparando os principais medicamentos modificadores de curso de doença utilizados na terapêutica da EM-RR demonstrou que o ofatumumabe, o alentuzumabe e o natalizumabe mostraram superioridade quando comparados aos demais tratamentos em relação à efetividade e à adesão. Estudo publicado em 2018 por uma das principais revistas científicas que aborda temas relacionados à esclerose múltipla mostrou que a cladribina tem eficácia similar ao fingolimode na prevenção de novos ataques e incapacidade neurológicos em pacientes com EM-RR. Este mesmo trabalho mostrou que cladribina é inferior ao natalizumabe na prevenção desses desfechos.

Revisão sistemática e meta-análise em rede publicada também no ano de 2018 comparando a cladribina versus demais medicamentos modificadores de atividade de doença no tratamento da EMRR mostrou eficácia comparável da cladribina e do fingolimode em termos de prevenção de ataques neurológicos da doença.

Nova revisão sistemática e meta-análise em rede publicada em 2021 novamente comparando a cladribina versus outros medicamentos modificadores de curso de doença no tratamento da EM-RR não mostrou superioridade da cladribina em relação ao fingolimode no desfecho ausência de atividade de doença (NEDA-3).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Redução do número de surtos e da progressão de incapacidade neurológica em pacientes com EM e natalizumabe aumentam o acesso à terapia com redução nos custos do tratamento.

5.3. Parecer

( ) Favorável
(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) publicada em 2022 pelo Ministério da Saúde do Brasil1 , são disponibilizados pelo SUS os seguintes medicamentos para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente: azatioprina, glatirâmer, dimetilfumarato, teriflunomida, betainterferona, fingolimode, natalizumabe e alentuzumabe. Desses medicamentos, o fingolimode, o natalizumabe e o alentuzumabe são considerados fármacos de alta eficácia.

Não há evidências de superioridade da cladrbina sobre os medicamentos constantes no PCDT.

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

( ) SIM, com potencial risco de vida
( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022_final.pdf Acessado em: 12/08/2022.

CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla. Relatório de Recomendação. Fevereiro/2019.

Marques 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;76(8):539-554.

Silva GD, Castrillo BB, Apóstolos-Pereira SL, Callegaro D. Is there a role for off-label high-efficacy disease-modifying drugs in progressive multiple sclerosis? A network meta-

analysis. Acta Neurol Scand. 2022 Nov;146(5):403-409. doi: 10.1111/ane.13697. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36052576.

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. 2022 Sep;43(9):5479-5500. doi: 10.1007/s10072-022-06197-3. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35713731.
Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, Chen X. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2018 Oct;25:322-328. doi: 10.1016/j.msard.2018.08.026. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30195200.

Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, Riveros BS, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. CNS Drugs. 2018 Sep;32(9):813-826. doi: 10.1007/s40263-018-0541-5. PMID: 30014314.

Sriwastava S, Kataria S, Srivastava S, Kazemlou S, Gao S, Wen S, Saber H, Tripathi R, Sheikh Z, Peterson S, Gwinn R, Bernitsas E. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. J Neuroimmunol. 2021 Nov 15;360:577721. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577721. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34547511.

van Lierop Z, Toorop AA, Coerver E, Willemse E, Strijbis E, Kalkers NF, Moraal B, Barkhof F, Teunissen CE, Killestein J, van Kempen Z. Ocrelizumab after natalizumab in JC-virus positive relapsing remitting multiple sclerosis patients. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2021 Jun 1;7(2):20552173211013831. doi: 10.1177/20552173211013831. PMID: 34123391; PMCID: PMC8175839.

Piena MA, Heisen M, Wormhoudt LW, Wingerden JV, Frequin STFM, Uitdehaag BMJ. Cost-minimization analysis of alemtuzumab compared to fingolimod and natalizumab for the treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis in the Netherlands. J Med Econ. 2018 Oct;21(10):968-976. doi: 10.1080/13696998.2018.1489255. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29911917.

Chalkley JJ, Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013 Dec;13(12):408. doi: 10.1007/s11910-013-0408-6. PMID: 24136456.

Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. J Investig Med. 2017 Jun;65(5):883-891. doi: 10.1136/jim-2016-000339. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28130412.

CONITEC. Relatório de Recomendação Nº 748:Cladribina oral no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20220711_relatorio_748_cladribina.pdf

CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Relatório de Recomendação Nº 680. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220203_Relatorio_680_PCDT_EMRR_final. Pdf

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteada pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde

prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar
A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:
» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**: destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.
» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica**: financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem

abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**: este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP