

NOTA TÉCNICA Nº 0699/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5001822-62.2024.4.03.6115
1.3. Data da Solicitação: 12/02/2025
1.4. Data da Resposta: 18/02/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: N/C
2.2. Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: São Carlos/SP
2.4. Histórico da doença: Esclerose Múltipla – 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;**
Sim.
- (d) **imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;**
Não.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A esclerose múltipla (EM) é uma doença imunomediada que promove ataque contra a bainha de mielina do corpo humano. Seu diagnóstico pode ser suscitado de alteração neurológica inicial (ex: neurite óptica, síndrome de tronco encefálico ou síndrome de medula espinhal) associada a alterações de ressonância magnética e/ou em líquido. A doença, frequentemente, terá sua evolução em surtos de piora neurológica, associados a períodos de remissão. Esta forma mais comum de doença pode evoluir após alguns anos com uma forma progressiva secundária com acúmulo de deficiências neurológicas.

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

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Cladribina é uma opção comprovadamente eficaz para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla quando comparada com placebos. A cladribina não possui evidência de superioridade sobre outras drogas já disponibilizadas para o tratamento de esclerose múltipla, ou seja, não existem ensaios clínicos de fase 3 que comprem um grupo recebendo cladribina com outro grupo recebendo um tratamento padrão, demonstrando eventualmente alguma superioridade terapêutica. Portanto, não é possível afirmar que a cladribina seja superior às outras opções oferecidas à luz dos conhecimentos atuais.

O vírus JC é prevalente na população e não determina necessariamente o desenvolvimento de LEMP. Mas, identificam-se como pacientes de maior risco de LEMP aqueles com anticorpos anti-JCV, como neste caso. Todos os tratamentos imunossupressores representam algum grau de risco para infecções oportunistas, como a LEMP.

Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2021 analisou qual seria o risco de LEMP em pacientes com esclerose múltipla que recebem tratamento imunossupressor. Eles identificaram que os medicamentos associados com LEMP são em ordem decrescente: natalizumabe, fingolimode, fumarato de dimetila, ocrelizumabe e alemtuzumabe.

A revisão sistemática realizada pelo grupo brasileiro em 2022 indica que o uso de fingolimode, rituximabe e natalizumabe aumentam o acesso à terapia com redução nos custos do tratamento.

Revisão sistemática publicada em 2018 por Xinghua Xu et cols também indica que ocrelizumabe ou cladribina sejam mais eficazes para reduzir as taxas de LEMP.

Revisão sistemática publicada em 2018 por Lucchetta RC et cols indica que os vários imunobiológicos são eficazes sem diferenças relevantes no perfil de eventos adversos pela imunossupressão.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Existem opções comprovadamente eficazes e seguras para pacientes com esclerose múltipla. Médicos assistenciais devem orientar suas condutas por diretrizes nacionais e internacionais de tratamento. A utilização de medicamentos não padronizados deveria pressupor forte embasamento científico e argumentação sobre a excepcionalidade do caso. No entanto, a rotina deve prezar pela segurança e eficácia previstas na elaboração de diretrizes.

A cladribina não tem evidência de superioridade sobre outros medicamentos disponíveis no PCDT. Todos os imunossupressores são associados com risco de LEMP em algum grau. O SUS oferece medicamentos que são associados a menor risco de desenvolver LEMP, assim como as operadoras de saúde (cladribina não está no rol da ANS). O simples risco de um evento adverso inerente a uma droga não cria uma contraindicação ao seu uso. Não é possível afirmar que um determinado medicamento que não foi utilizado não seja eficaz para o controle da doença da paciente com o simples objetivo de se indicar um medicamento de maior potência imunossupressora.

O parecer da CONITEC foi contrário à incorporação da cladribina por análise técnica. Após consulta aberta, a recomendação final foi de incorporação do medicamento para casos pacientes com contra-indicação ou falha ao natalizumabe, o que não compreende este caso.

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:

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.

http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20220201_PORTAL_Portaria_Conjunta_1_PCDT_Esclerose_Multipla.pdf

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Ocrelizumabe_EMPP_CP09_2019.pdf

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200922_Relatorio_ocrelizumabe_EMRR_561.pdf

Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460-71. doi: 10.1002/ana.21867. PMID: 19847908.

Rojas JL, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD006643. doi: 10.1002/14651858.CD006643.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006643. PMID: 19160292.

Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, Miller A, Pardo L, Kadosh S, Ladkani D; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):14-24. doi: 10.1002/ana.21079. PMID: 17262850.

Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, Lubetzki C, Hartung HP, Montalban X, Uitdehaag BMJ, Merschhemke M, Li B, Putzki N, Liu FC, Häring DA, Kappos L; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1075-1084. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8. Epub 2016 Jan 28. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):254. PMID: 26827074.

Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 6;(6):CD008933. doi: 10.1002/14651858.CD008933.pub2. PMID: 23744561.

Pöhlau D, Przuntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J, König N, Heesen C, Späth P, Andresen I. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler*. 2007 Nov;13(9):1107-17. doi: 10.1177/1352458507078400. Epub 2007 Jul 10. PMID: 17623736.

Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006 Aug;12(4):507-10. doi: 10.1191/1352458506ms1299oa. PMID: 16900766.

Olek MJ, Hohol MJ, Weiner HL. Methotrexate in the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996 May;39(5):684. doi: 10.1002/ana.410390525. PMID: 8619559.

Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J, Van Dyke C. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995 Jan;37(1):30-40. doi: 10.1002/ana.410370108. PMID: 7818255.

Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, Hartung HP, Montalban X, Naismith RT, Manfrini M, Overell J, Koendgen H, Sauter A, Bennett I, Hubeaux S, Kappos L, Hauser SL. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 Dec;19(12):998-1009. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30342-2. Epub 2020 Oct 29. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2020 Nov 17;; PMID: 33129442.

Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28002688.

Nabizadeh F, Mohamadi M, Rahmani S, Rajabi R, Afrashteh F, Najdaghi S, Mirmosayyeb O. Safety and efficacy of cladribine in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2023 Sep;44(9):3045-3057. doi: 10.1007/s10072-023-06794-w. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37062787; PMCID: PMC10106322.

Spelman T, Ozakbas S, Alroughani R, Terzi M, Hodgkinson S, Laureys G, Kalincik T, Van Der Walt A, Yamout B, Lechner-Scott J, Soysal A, Kuhle J, Sanchez-Menoyo JL, Blanco Morgado Y, Spitaleri D, van Pesch V, Horakova D, Ampapa R, Patti F, Macdonell R, Al-Asmi A, Gerlach O, Oh J, Altintas A, Tundia N, Wong SL, Butzkueven H. Comparative effectiveness of cladribine tablets versus other oral disease-modifying treatments for multiple sclerosis: Results from MSBase registry. *Mult Scler.* 2023 Feb;29(2):221-235. doi: 10.1177/13524585221137502. Epub 2022 Nov 26. PMID: 36433775; PMCID: PMC9925904.

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2023/novembro/medicamento-incorporado-beneficia-pacientes-com-esclerose-multippla-em-tratamento-no-sus>

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230725_relatorio_cp_cladribina_emrr.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, norteadas 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