



CONTRIBUIÇÃO À CONSULTA PÚBLICA Nº 10/2024

da Associação Amigos Múltiplos pela Esclerose

Sobre a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla

I - CONTEXTO

O conhecimento técnico e a evolução dos tratamentos para Esclerose Múltipla (EM) ampliaram-se significativamente ao longo das três últimas décadas, desde um entendimento mais amplo dos impactos que esta condição pode levar na vida das pessoas que convivem com ela, da qualidade de vida e empregabilidade à queda da renda financeira, do comprometimento saúde mental destas pessoas¹, até o esclarecimento de mecanismos fisiopatológicos da doença e da perspectiva de tratamentos específicos²

Diversas opções terapêuticas surgiram lado a lado com um conhecimento sobre os fatores prognósticos da doença e a importância das intervenções medicamentosas precoces foram demonstradas ao longo dos últimos anos, o que tornou a escolha terapêutica mais complexa, por um lado, com múltiplas opções terapêuticas, e, por outro lado, progressivamente invertendo o pensamento inicial de escalonamento à estratégia de intervenção eficaz e precoce com benefícios de longo prazo e com melhor prognóstico. levando à maior redução da progressão da doença. ^{2 3}

Desde 2018, uma publicação brasileira⁴ da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) e do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (BCTRIMS) já propunha um *guideline* de tratamento baseado no nível de



atividade de doença e sua forma de apresentação, que, inclusive, serve de referência para o Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para o conceito de alta atividade de doença nele contido, incluindo a Cladribina como opção para alta atividade de doença e, também, para Síndrome Clínica Isolada com alto risco de conversão para esclerose Múltipla, casos que, em sua maioria, hoje já seriam considerados como Esclerose Múltipla pelos critérios de 2017, uma vez que a publicação brasileira é de dois meses após a atualização dos critérios de Mc Donald 2017.

Apesar de reconhecermos que a atualização proposta para o PCDT esteja relacionada à incorporação do medicamento Cladribina Oral para o tratamento de EMRR de alta atividade, e reconhecermos a necessidade de celeridade em sua incorporação e disponibilização no SUS, gostaríamos de, novamente, conforme temos feito em contribuições anteriores, sugerir algumas outras mudanças e atualizações, pois há outras possibilidades e estratégias de tratamento e cuidados para Esclerose Múltipla que poderiam ser utilizadas e levadas em consideração para melhorar a vida das pessoas que convivem com o diagnóstico de EM.

A associação Amigos Múltiplos pela Esclerose - AME, em sua posição como representante da sociedade civil organizada, vem por meio deste documento trazer suas contribuições à proposta de atualização do PCDT.

II - CRÍTICAS E CONTRIBUIÇÕES À PROPOSTA DE PCDT



II.a - Relativo aos Item 4.1 E 4.2 do relatório preliminar da CONITEC: O Critério de falha terapêutica é incongruente ao critério de alta atividade de doença proposto;

No item 4.1, página 10, e no item 4.2, páginas 10 e 11, lê-se:

"Caracteriza-se como EM de alta atividade 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.** "*

A proposta atual de PCDT conceitua alta atividade de doença como acima. Contudo, no momento em que conceitua a falha terapêutica, no item 4.2, página 10 e 11, a proposta de PCDT informa critério de falha terapêutica com maior número de lesões que o conceito de alta atividade de doença, .

*"1) Falha terapêutica: incidência de pelo menos um surto e evidência de, no mínimo, **quatro novas lesões em T2 ao exame de ressonância magnética no período de 12 meses,** durante tratamento medicamentoso adequado; "*



Dessa forma, ao classificar um paciente que esteja em uso de MMCD de primeira ou segunda linha, de maneira adequada e, apresentar critérios de EMRR de alta atividade para pessoas que estejam em tratamento, não seria possível solicitar a troca por falha terapêutica, e, portanto, o paciente seria submetido, de maneira sabida e reconhecida, a **maior risco de incapacidade e pior prognóstico futuro, que é o que denota o critério de alta atividade de doença**, como o próprio PCDT explica, uma vez que o critério de falha terapêutica inclui, por exemplo, mais lesões novas em T2 que o exigido para critério de alta atividade de doença. As nove lesões citadas no critério de alta atividade de doença são lesões típicas, hiperintensas em T2, mas não são novas lesões. **"9 lesões em T2"** na ressonância de crânio é um **marcador de alta carga lesional**, que não precisa estar presente como novas lesões, e sim, existentes desde o início da doença ^{4,6,7}. Além disso, a redação do conceito não deixa claro que a presença de uma lesão gadolínio positiva é equivalente à presença de 9 lesões T2, o que parece ser claro para a referência utilizada para este conceito, que na tabela 1 da publicação do Consenso da ABN e do BCTRIMS torna equivalentes as duas situações para o pior prognóstico de doença⁴

Nossa sugestão é facilitar o entendimento de falha terapêutica e de alta atividade de doença, considerando falha como pelo menos um surto e uma lesão nova em T2, e alta atividade, como o critério do NICE⁶:

"Dois ou mais surtos incapacitantes no ano anterior, associado à presença de uma ou mais lesões captantes de Gadolínio na ressonância de crânio, ou aumento



significativo de lesões T2 comparadas à imagem do ano anterior. "

II.b. Itens 5 e 6. - Critérios de Inclusão e de Exclusão

Como já discutido no item II.a deste documento, a sugestão de falha terapêutica e conceitos de alta atividade ficam confusos e não há linearidade de raciocínio clínico. Desta maneira, um paciente **sem** alta atividade de doença faria falha terapêutica à MMCD de primeira linha com 4 novas lesões em T2 e pelo menos um surto, e poderia trocar **apenas** para a segunda linha de fingolimode, e um paciente com 9 lesões T2 ao diagnóstico que teve um surto e uma nova lesão Gd+ teria **acesso a medicações de mais alta eficácia**. Na aplicabilidade da prática clínica, é bem incongruente não considerar um paciente que apresenta alta atividade de doença no curso de um tratamento como uma pessoa que está em falha terapêutica.

A nossa sugestão é que se simplifique o conceito de falha terapêutica, como presença de atividade de doença no ano anterior - seja radiológica ou clínica, e de alta atividade de doença como descrito e sugerido no item II.a deste documento.

II.c. Exclusão de pessoas com EM Primariamente Progressiva (EMPP) no protocolo de tratamento:

Representando cerca de 10 a 15% das pessoas diagnosticadas com Esclerose Múltipla, a EMPP tem, como **única opção terapêutica**, o Ocrelizumabe^{8,9}.



A ausência do medicamento Ocrelizumabe como opção terapêutica para o tratamento de pessoas com EMRR, EMSP, EMPP, apesar de indicado em bula⁸ e com resultados positivos para as três formas de doença é um contrassenso.

Incluído no ROL da ANS⁹ como opção na falha ou intolerância à Natalizumabe, apesar de não haver, no referido documento, a indicação do Ocrelizumabe para EMPP nas Diretrizes de utilização, é sabido, por diversos relatos recebidos pela associação, que muitos pacientes com acesso à saúde suplementar conseguem receber o tratamento para EMPP.

Nossa sugestão é de incluí-lo como opção ao Natalizumabe para pessoas com EMRR de alta atividade, EMSP em falha por progressão da doença ao Natalizumabe, com efeito limitado na EMSP⁸.

II.d.Item 7.2 - LEMP(leucoencefalopatia Multifocal Progressiva)

Atentamos para a necessidade de incorporar o teste de pesquisa de anticorpos anti-JCV no SUS, uma vez que, atualmente, pacientes apenas acessam o teste através do programa de suporte ao paciente da empresa Biogen, que fornece o teste, com algumas limitações, aos pacientes em uso ou candidatos a uso do Natalizumabe. Nos últimos dois anos, foram frequentes episódios de dificuldade com o programa de acesso ao monitoramento adequado, e devemos evitar a dependência deste tipo de programa. Sugerimos, portanto, a incorporação do teste no SUS e neste PCDT.

II.e.Item 8.1.2 , tem 8,2 e 8.3 - Tratamentos, Linhas de tratamento e algoritmo de tratamento



Na ausência de estudos *head-to-head* entre as três drogas consideradas para tratamento da EM de alta atividade, teríamos apenas evidências indiretas para considerá-las como linhas terapêuticas, como algumas meta-análises de rede^{10,11}, e seria impossível considerar as três drogas, na sequência proposta, como mais eficazes, uma em relação às outras.

Sugerimos que as três drogas possam ser disponibilizadas para todas as pessoas com EMRR de com alta atividade de doença, sem a necessidade de "passar" por linhas estruturadas. Caso esta seja a única maneira de se ter a disponibilização das terapias, Natalizumabe Cladribina deveriam estar disponíveis em primeira linha, e em segunda linha, o alentuzumabe, devido ao equilíbrio segurança-eficácia. Sugerimos, ainda, a divisão de acesso a terapias em dois caminhos: 1) baixa ou moderada atividade de doença; 2) Alta atividade de doença, com todas as medicações disponíveis, sem caracterização de linhas terapêuticas, evitando o sequenciamento de terapias que possam onerar o sistema de saúde devido a complicações. Nossa sugestão de algoritmo de tratamento está sugerido na figura abaixo:



Sugestão de linhas terapêuticas para tratamento de Esclerose Múltipla

Indicação	EMRR ou EMSP		EMPP
Critério Diagnóstico por Mc Donald 2017	Baixa ou Moderada atividade	Alta Atividade	Ocrelizumabe
	INFβ 1A SC INFβ 1B SC INFβ 1 A IM Ac. Glatiramer Teriflunomida Dimetilfumarato Fingolimode	Alentuzumabe Cladribina Oral Natalizumabe Ocrelizumabe* Ofatumumabe*	

- Em qualquer situações, baixa e moderada atividade de doença, ou alta atividade, sugere-se a disponibilização de quaisquer uma das drogas, intercambiáveis entre si, em caso de falha ou intolerância. Contraindicação ou eventos adversos graves.
- Em caso de controle da alta atividade de doença, pode-se admitir o uso de medicamentos da linha para baixa ou moderada atividade de doença
 - *Medicações não incorporadas, sugeridas pela AME para incorporação.

EMRR = Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMSP : Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva; EMPP: Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva



Figura 1. Sugestão de algoritmo de tratamento de Esclerose Múltipla no Brasil, baseada em referências citadas durante o texto e opiniões e impressões pessoais dos consultores científicos

II.f. Rastreamento de tuberculose latente

Apesar da inclusão recente de pacientes com doenças imunomediadas e em uso de imunossupressores/imunomoduladores em recomendação da CONITEC¹², e da recomendação já constante anteriormente, reconhecemos a definição mais clara da necessidade de rastreamento no relatório atual, que concordamos ser importante, considerando o contexto epidemiológico brasileiro, segundo relatos de especialistas que tratam Esclerose Múltipla e pessoas com o diagnóstico, ainda há indisponibilidade do teste IGRA e também da prova tuberculínica (PPD) no sistema, por todo o país, com dificuldade de acesso e testagem nas unidades básicas de saúde para pacientes candidatos às MMCD(Natalizumabe, Alentuzumabe, Cladribina e teriflunomida). É preciso ampliar e garantir a disponibilidade de testagem por todo o



país para pacientes candidatos e aqueles com indicação de monitoramento durante o uso de MMCD.

II.g. Azatioprina

A disponibilização de Azatioprina para tratamento de pessoas com EM vai contra as recomendações de sociedades nacionais e internacionais. Atualmente, não se encontra tal indicação em nenhum guideline específico publicado por associações e sociedades médicas. A não ser na total ausência de outras opções terapêuticas, a Azatioprina não será utilizada.

Nossa sugestão é a retirada da Azatioprina do protocolo e estudo aprofundado dos motivos pelos quais o DATASUS mantém registros de novas prescrições de Azatioprina e manutenção da mesma para o tratamento de EM.

Há relatos de pacientes de todo o país que têm o diagnóstico de Neuromielite óptica e acabam acessando o tratamento com azatioprina através do PCDT de Esclerose Múltipla. Sugerimos que a CONITEC realize análises em seus dados de DATASUS, e que exclua, definitivamente, a azatioprina do PCDT de EM.



III. Conclusão

A Associação Amigos Múltiplos pela Esclerose apresentou as suas sugestões de modificação no protocolo, mas aquelas não devem ser limitadas às únicas possibilidades de melhoria do protocolo. Ainda que muitas das sugestões tenham um viés técnico-científico, elas são, essencialmente, maneiras de promover melhor qualidade de vida, mais capacidade física e mental para as pessoas com EM, e melhorar a vida não apenas delas, mas de quem com elas convive. Visamos, ainda, melhorar as análises de custo efetividade, embora estas não sejam capazes de abarcar todas as nuances envolvidas em tratamento de pessoas com doenças crônicas. Seguimos à disposição da CONITEC e do Ministério da Saúde para contribuir no desenvolvimento e melhoria dos PCDTs e da vida das pessoas que convivem com condições crônicas como a esclerose múltipla.

Assinam os representantes da Associação Amigos Múltiplos pela Esclerose:

Raquel Vassão Araujo

Representante médica da Amigos Múltiplos pela
Esclerose

**Em colaboração com os consultores Científicos,
neurologistas experientes em neuroimunologia:**

Denis Bichuetti

Gutemberg Santos

Samira Apóstolos

Gustavo Elexpe San Martin

Diretor Executivo





Associação Amigos Múltiplos pela
Esclerose - AME

CNPJ: 17.996.021/0001-01

Referências Bibliográficas

- 1) Pérez de Heredia-Torres M, Huertas-Hoyas E, Sánchez-Camarero C, Máximo-Bocanegra N, Alegre-Ayala J, Sánchez-Herrera-Baeza P, Martínez-Piédrola RM, García-Bravo C, Mayoral-Martín A, Serrada-Tejeda S. Occupational performance in multiple sclerosis and its relationship with quality of life and fatigue. Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Apr;56(2):148-154. doi: 10.23736/S1973-9087.20.05914-6. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31976636.
- 2) Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. Am J Med. 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32682869; PMCID: PMC7704606..
- 3) Webb EJD, Meads D, Eskyté I, Ford HL, Bekker HL, Chataway J, Pepper G, Marti J, Okan Y, Pavitt SH, Schmierer K, Manzano A. Decision Making About Disease-Modifying Treatments for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Stated Preferences and Real-World Choices. Patient. 2023 Apr 18. doi: 10.1007/s40271-023-00622-1. Epub ahead of print. PMID: 37072663.



- 4) Becker J, Daccach-Marques, V. 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
- 5) Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas esclerose Múltipla, 2021, Ministerio da Saúde.
- 6) Treatment Algorithm for Relapsing and active secondary progressive Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies, JUNE, 2023, NICE, England, UK.
- 7) Van Wijmeersch B, Hartung H-P, Vermersch P, Pugliatti M, Pozzilli C, Grigoriadis N, Alkhawajah M, Airas L, Linker R and Oreja-Guevara C (2022) Using personalized prognosis in the treatment of relapsing
- 8) Ocrevus: Ocrelizumabe. [bula de medicamento]. Acessada em 05 de maio de 2023 no endereço eletrônico:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351195147201723/?nomeProduto=ocrevus>
- 9) Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar - acessado em 06 de maio de 2023 no endereço eletrônico:
https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_tea.br_RN473_RN477_RN478_RN480_RN513_RN536_RN537_RN538_RN539_RN540_RN541_RN542_RN544_546.pdf
- 10) Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, et al. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2023;12(7):e230016.
doi:10.57264/cer-2023-0016
- 11) Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2018;32(9):813-826. doi:10.1007/s40263-018-0541-5
- 12) Relatório final de Recomendação do Teste de liberação interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos - CONITEC, 2021.



Resumo das nossas sugestões à atualização de PCDT de EM - consulta pública 10/2024

- A incorporação de Cladribina abarca várias necessidades não atendidas das pessoas brasileiras com EM, no tocante à segurança, facilidade posológica, com administração menos frequente e monitoramento simples, e deve ser feita o mais célere possível. **Sugerimos seguir com discussões para tornar o PCDT mais adequado e clinicamente útil para as pessoas que convivem com EM, e disponibilizar a terapia o mais rapidamente possível para que as pessoas possam ter acesso à medicação a ser incorporada o mais rápido possível.**
- Divergimos da mudança de linhas terapêuticas em alta atividade de doença como é sugerido, com Natalizumabe em primeira linha, Cladribina em segunda e Alentuzumabe em terceira,, considerando as evidências científicas discutidas nas reuniões de apreciação e as referenciadas no documento de contribuição da AME: ficou claro que a incorporação de Cladribina solucionava a necessidade não atendida em relação ao Natalizumabe e Alentuzumabe: na impossibilidade de continuar em Natalizumabe, ou na contraindicação ao mesmo, a cladribina uma opção, e não uma medicação necessariamente mais eficaz, para ser, necessariamente, utilizada em falhas terapêuticas ao primeiro,. **Sugerimos acesso a qualquer uma das três drogas caso a pessoa tenha critérios de EMRR de alta atividade.**
- Critério de falha terapêutica é divergente do critério de alta atividade de doença, **Sugerimos simplificar o critério de falha terapêutica para atividade clínica ou radiológica no ano anterior, e o de alta atividade para os critérios do NICE de *Rapidly Evolving MS* (Agência de análise de tecnologias em saúde do Reino Unido) ⁶ *Dois ou mais surtos incapacitantes no ano anterior, associado à presença de uma ou mais lesões captantes de Gadolínio na ressonância de crânio, ou aumento significativo de lesões T2 comparadas à imagem do ano anterior.***
- **Sugerimos, ainda, a adoção e análise farmacoeconômica do seguinte algoritmo de tratamento:**



Sugestão de linhas terapêuticas para tratamento de Esclerose Múltipla

Indicação	EMRR ou EMSP		EMPP
	Baixa ou Moderada atividade	Alta Atividade	
Critério Diagnóstico por Mc Donald 2017	INFβ 1A SC INFβ 1B SC INFβ 1 A IM Ac. Glatiramer Teriflunomida Dimetilfumarato Fingolimode	Alentuzumabe Cladribina Oral Natalizumabe Ocrelizumabe* Ofatumumabe*	
			Ocrelizumabe

- Em qualquer situações, baixa e moderada atividade de doença, ou alta atividade, sugere-se a disponibilização de quaisquer uma das drogas, intercambiáveis entre si, em caso de falha ou intolerância. Contraindicação ou eventos adversos graves.
- Em caso de controle da alta atividade de doença, pode-se admitir o uso de medicamentos da linha para baixa ou moderada atividade de doença
 - *Medicações não incorporadas, sugeridas pela AME para incorporação.

EMRR = Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMSP = Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva; EMPP: Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva

