

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Cladribina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH c/ IVA	Titular de AIM
5725924	Mavenclad	Blister-1 unidade(s), comprimido, doseado a 10 mg	*	*	Merck Serono Europe Ltd.
5725932	Mavenclad	Blister-4 unidade(s), comprimido, doseado a 10 mg	*	*	Merck Serono Europe Ltd.
5725940	Mavenclad	Blister-6 unidade(s), comprimido, doseado a 10 mg	*	*	Merck Serono Europe Ltd.

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 23/05/2018

Data de autorização de utilização: 21/05/2018

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.3 Antimetabolitos

Código ATC: L01BB04 cladribine

Indicações Terapêuticas constantes do RCM:

MAVENCLAD é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla (EM) com surtos muito ativa, conforme definida por características clínicas ou imagiológicas (ver secção 5.1).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Na fase de avaliação farmacoterapêutica o medicamento Mavenclad (cladribina) demonstrou sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao acetato de glatirâmero e ao interferão e comparabilidade face aos restantes comparadores no tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla (EM) com surtos muito ativa, conforme definida por características clínicas ou imagiológicas.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

A cladribina é um análogo nucleósido da desoxiadenosina. Uma substituição de cloro no anel da purina protege a cladribina da degradação pela adenosina desaminase, aumentando o tempo de residência intracelular do pró-fármaco da cladribina. A fosforilação subsequente da cladribina na sua forma ativa de trifosfato, 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP), é conseguida de forma especialmente eficiente nos linfócitos, devido aos seus níveis constitutivamente altos de desoxicidina cinase (DCK) e relativamente baixos de 5'-nucleotidase (5'-NTase). Uma razão elevada de DCK para 5'-NTase favorece a acumulação de Cd-ATP, tornando os linfócitos particularmente suscetíveis a morte celular. Como resultado de uma razão DCK/5'-NTase mais baixa, as outras células provenientes da medula óssea são menos afetadas do que os linfócitos. A DCK é a enzima limitante da velocidade de conversão do pró-fármaco da cladribina na sua forma ativa de trifosfato, levando à depleção seletiva de células T e B em divisão e em repouso.

O mecanismo de ação principal de indução da apoptose da Cd-ATP tem ações diretas e indiretas na síntese do ADN e na função mitocondrial. Nas células em divisão, a Cd-ATP interfere com a síntese do ADN através da inibição da ribonucleótido redutase e compete com a desoxiadenosina trifosfato na incorporação no ADN através da ADN polimerase. Nas células em repouso, a cladribina causa quebras nas cadeias simples do ADN, consumo rápido de nicotinamida adenina dinucleótido, depleção de ATP e morte celular. Existe evidência de que a cladribina pode causar também a apoptose direta dependente e independente de caspases através da libertação do citocromo c e do fator indutor da apoptose no citosol de células em repouso.

A patologia da EM envolve uma cadeia complexa de acontecimentos nos quais diferentes tipos de células imunitárias, incluindo as células B e T autorreativas, desempenham um papel essencial. O mecanismo pelo qual a cladribina exerce os seus efeitos terapêuticos na EM não está completamente elucidado, mas pensa-se que o seu efeito predominante nos linfócitos T e B interrompe a cascata de acontecimentos imunitários fundamentais para a EM.

As variações nos níveis de expressão das DCK e 5'-NTases entre os subtipos de células imunitárias poderão explicar as diferenças na sensibilidade das células imunitárias à cladribina. Devido a estes níveis de expressão, as células do sistema imunitário inato são menos afetadas do que as células do sistema imunitário adaptativo.

Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.

Comparador selecionado

Interferão beta-1a, solução injetável

	<p>Interferão beta-1b, pó e solvente para solução injetável</p> <p>Acetato de glatirâmero, solução injetável/ solução injetável em seringa pré-cheia</p> <p>Fingolimod, cápsula</p> <p>Natalizumab, concentrado para solução para perfusão</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>O medicamento Mavenclad (cladribina) demonstrou sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável face ao acetato de glatirâmero e ao interferão no subgrupo de doentes com doença muito ativa para o <i>outcome</i> de eficácia taxa anualizada de surtos, e comparabilidade face aos restantes comparadores (fingolimod e natalizumab).</p> <p>Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma meta-análise em rede, comparando cladribina com todos os outros fármacos modificadores da doença aprovados nos Estados Unidos e Europa, sugeriu a existência de superioridade face ao acetato de glatirâmero e o interferão no subgrupo de doentes com doença muito ativa para o <i>outcome</i> de eficácia taxa anualizada de surtos e de comparabilidade face ao fingolimod e natalizumab. • Em relação aos <i>outcomes</i> de segurança, esta meta-análise em rede sugeriu comparabilidade face aos restantes comparadores, na população global de doentes com EM Surto-remissão. <p>Relativamente à equivalência das diferentes posologias de cladribina (4 anos de terapêutica vs. 2 anos de terapêutica e 2 anos sem medicação), parece haver comparabilidade dos dois regimes, mas a confiança nesta conclusão é baixa, devido às limitações metodológicas.</p>

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<p>Mavenclad (Cladribina): Um ciclo de tratamento nos 1º e 2º anos (1,75 mg/kg em cada ciclo), com ausência de tratamento nos 3º e 4º anos.</p> <p>Horizonte temporal: 4 anos</p> <p>Tysabri: A posologia recomendada é a administração de 300 mg, uma vez de 4 em 4 semanas.</p>
Tipo de análise	Análise minimização de custos
Vantagem económica	<p>Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada.</p> <p>Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Mavenclad é inferior ao custo da terapêutica alternativa.</p>

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e

o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM do medicamento Mavenciad;
2. Giovannoni G1, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416-26. doi: 10.1056/NEJMoa0902533;
3. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Vigiotta V, Greenberg S; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):329-37;
4. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji AK, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2017 Aug 1:1352458517727603;
5. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, Vermersch P, Casset-Semanaz F, Scaramozza M; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):257-67;
6. Montalban X, Cohen B, Leist T, Moses H, Hicking C, Dangond F. Efficacy of Cladribine Tablets as Add-On to IFN-beta Therapy in Patients with Active Relapsing MS: Final Results from the Phase II ONWARD Study (P3.029). *Neurology* Apr 2016, 86 (16 Supplement) P3.029;
7. Meta-análise em rede. 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*. 2017 Nov 28:1-11. doi: 10.1080/03007995.2017.1407303.