

Satralizumabe para o tratamento de pacientes com doenças do espectro da Neuromielite Óptica

Proposta de incorporação no SUS

São Paulo – SP

2024

Satralizumabe para o tratamento de pacientes com doenças do espectro da Neuromielite Óptica

São Paulo, julho de 2024

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Jornada do paciente com DENMO	15
Figura 2. Fluxograma de seleção de evidências.....	26
Figura 3. Tempo até o primeiro surto definido por protocolo durante o período duplo-cego na população AQP4-IgG + do estudo.....	30
Figura 4. Tempo até o primeiro surto definido por protocolo durante o período duplo-cego na população AQP4-IgG +	33
Figura 5. Benefício do tratamento com satralizumabe entre os subgrupos	36
Figura 6. Metanálise dos dados dos ECR para subgrupo	37
Figura 7. Fluxograma de pacientes soropositivos para AQP4-IgG nos estudos Sakura	41
Figura 8. Análise do tempo para piora sustentada do edss no período total de tratamento com satralizumabe (a) SakuraSky e (b) SakuraStar. (Kaplan-Meier)	44
Figura 9. Avaliação de risco de viés segundo a ferramenta RoBs 2.0	46
Figura 10. Modelo de custo-efetividade utilizado	54
Figura 11. Comparação das curvas utilizadas no modelo com as curvas relatadas no estudo clínico	56
Figura 12. Gráfico da análise de sensibilidade probabilística	60
Figura 13. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada	61
Figura 14. Racional utilizado para estimativa de pacientes elegíveis	63
Figura 15. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o cenário proposto.....	71
Figura 16. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o cenário alternativo	72
Figura 17. Mapa com número de estabelecimentos que realizam o teste de Imunofluorescência Indireta por UF.	79
Figura 18. Estabelecimentos que realizam o teste de imunofluorescência indireta no SUS	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumo evidência clínica e econômica.....	7
Tabela 2. Ficha técnica de ENSPRYNG®.....	19
Tabela 3. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia	21
Tabela 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	22
Tabela 5. Estratégias de busca segundo as bases de dados utilizadas	23
Tabela 6. Estudos incluídos para análise.....	27
Tabela 7. Revisões sistemáticas incluídas para análise	28
Tabela 8. Eventos adversos no período duplo-cego do estudo (população de segurança)	31
Tabela 9. Eventos adversos no período duplo-cego do estudo (população de segurança)	34
Tabela 10. Metanálises a respeito do satralizumabe no tratamento da DENMO.....	38
Tabela 11. Desfechos avaliados do SakuraSky e do SakuraStar e na extensão.....	42
Tabela 12. Resultados de segurança a longo prazo de satralizumabe	45
Tabela 13. Avaliação AMSTAR 2 das revisões sistemáticas.....	47
Tabela 14. Avaliação pela ferramenta GRADE	49
Tabela 15. Características da análise de custo-utilidade	51
Tabela 16. Valores de qualidade de vida.....	57
Tabela 17. Custos por estado de saúde ou evento de surto	58
Tabela 18. Resultado da análise de custo-utilidade - preço proposto	59
Tabela 19. Resultado da análise de custo-utilidade - preço desonerado	59
Tabela 20. Características da análise de impacto orçamentário	62
Tabela 21. Estimativa da população elegível no primeiro ano (prevalência) e demais anos (incidência).63	
Tabela 22. Cenários e market share adotados.....	65
Tabela 23. Número de pacientes em tratamento em cada cenário avaliado	65
Tabela 24. Cenários de market share crescentes estratificados por ano de entrada de cada coorte para cálculo do custo anual de tratamento.....	67
Tabela 25. Valores aplicados na análise de sensibilidade determinística	68
Tabela 26. Resultados da análise de impacto orçamentário	69
Tabela 27. Características dos medicamentos com indicação para DENMO no Brasil	91
Tabela 28. Resultados dos desfechos do estudo SakuraSky.....	93
Tabela 29. Resultados dos desfechos do estudo SakuraStar	95
Tabela 30. Características dos estudos excluídos.....	97
Tabela 31. Estudos sobre prevalência da DENMO no Brasil	99
Tabela 32. Estudo selecionado sobre percentual de pacientes APQ4+ soropositivos	99
Tabela 33. Características da análise de custo-utilidade, modelo EDSS	100
Tabela 34. Distribuição inicial dos pacientes por EDSS	103
Tabela 35. Variação da escala EDSS após um surto de DENMO.....	103
Tabela 36. Valores de qualidade de vida.....	104
Tabela 37. Custo anual do manejo da doença por estado de EDSS.....	105
Tabela 38. Resultado da análise de custo-utilidade, considerando preço proposto (modelo EDSS)	106
Tabela 39. Resultado da análise de custo-utilidade, considerando preço desonerado (modelo EDSS)	106

LISTA DE ABREVIações

ABN	Associação Brasileira de Neurologia
AQP4-IgG	Autoanticorpos da proteína aquaporina-4
AMSTAR 2	A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CD4	Cluster of Differentiation 4
DENMO	Distúrbio/Doença do Espectro de Neuromielite Óptica
DP	Desvio padrão
EA	Eventos adversos
EDSS	Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke
EM	Esclerose Múltipla
EMA	European Medicines Agency
EMRR	Esclerose Múltipla Remitente Recorrente
EQ-5D	EuroQol-five dimensions
EVA	Escala Visual Analógica
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FDA	Food and Drugs Administration
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HPN	Hemoglobinúria Paroxística Noturna
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confiança
IgG-AQP4	Anti-aquaporin-4 IgG
IgG2	Imunoglobulina G subclasse 2
IL-6	Interleucina 6
IO	Impacto Orçamentário
JCV	vírus John Cunningham
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MeSH	Medical Subject Headings
MGg	Miastenia Gravis generalizada
MTLE	Mielite Transversa Longitudinal Extensa
NA	Não Avaliável
NM	Neisseria meningitidis
NMO	Neuromielite Óptica
NO	Neurite óptica
OR	Odds Ratio
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço de Fábrica
PMDA	Autoridade Sanitária Japonesa
RM	Ressonância Magnética
SF-36	Short-Form Health Survey
SHUa	Síndrome hemolítico-urêmica atípica
SNC	Sistema Nervoso Central
SwissMedic	Autoridade Sanitária Suíça
TGA	Therapeutic Goods and Administration

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	RESUMO EXECUTIVO	8
3.	CONDIÇÃO CLÍNICA	8
3.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
3.2.	Diagnóstico	10
3.3.	Tratamento recomendado	11
3.3.1.	Consenso Internacional – Delphi para manejo da DENMO AQP4-IgG soropositivo	12
3.3.2.	Consenso latino-americano	13
3.4.	Jornada do paciente com DENMO	14
3.5.	Necessidades médicas não atendidas	16
4.	A TECNOLOGIA	19
4.1.	Descrição	19
4.2.	Ficha técnica	19
4.3.	Preço proposto para incorporação	21
5.	EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	22
5.1.	Revisão sistemática	22
5.1.1.	Crerérios de elegibilidade	22
5.1.2.	Plataformas de busca	23
5.1.3.	Seleção dos estudos	24
5.1.4.	Extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos selecionados	24
5.1.5.	Síntese e análise dos dados	24
5.2.	Resultados	25
5.2.1.	Descrição dos estudos incluídos	26
5.2.2.	SakuraStar	28
5.2.3.	SakuraSky	31
5.2.4.	Metanálise para o subgrupo de pacientes AQP4+	37
5.2.5.	Revisões Sistemáticas	37
5.2.6.	Evidência Adicional	40
5.2.7.	Avaliação do risco de viés	46
5.2.8.	Qualidade geral da evidência	48
6.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	51

6.1.	Análise de custo-utilidade.....	51
6.1.1.	População Alvo	52
6.1.2.	Horizonte temporal	52
6.1.3.	Perspectiva de análise	52
6.1.4.	Intervenção	52
6.1.5.	Comparador	52
6.1.6.	Desconto	52
6.1.7.	Estrutura do modelo	52
6.1.8.	Probabilidades de progressão	55
6.1.9.	Mortalidade	56
6.1.10.	Qualidade de vida	56
6.1.11.	Descontinuação de tratamento	57
6.1.12.	Custos	57
6.1.13.	Resultados	58
6.1.14.	Análise de sensibilidade	59
6.2.	Análise de impacto orçamentário	61
6.2.1.	Objetivo	61
6.2.2.	População	62
6.2.3.	Perspectiva	63
6.2.4.	Horizonte temporal	64
6.2.5.	Market share	64
6.2.6.	Custos	66
6.2.7.	Pressupostos da análise	67
6.2.8.	Análise de sensibilidade	67
6.2.9.	Resultados	69
6.2.10.	Análise de sensibilidade	70
7.	AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	73
8.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	75
9.	ACEITABILIDADE.....	77
10.	IMPLEMENTAÇÃO	78
10.1.	Administração do medicamento	78
10.2.	Testes AQP4-IgG.....	78
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
	REFERÊNCIAS	83

ANEXO 1 - MEDICAMENTOS APROVADOS EM BULA PARA DENMO NO BRASIL	91
ANEXO 2 - TABELAS DE RESULTADOS DOS ESTUDOS SAKURASTAR E SAKURASKY	93
ANEXO 3 – EXTUDOS EXCLUÍDOS	97
ANEXO 4 – ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS	99
ANEXO 5 - MODELO DE CUSTO UTILIDADE POR ESTADO EDSS	100
População Alvo	101
Horizonte temporal	101
Perspectiva de análise	101
Intervenção	101
Comparador	101
Desconto	101
Estrutura do modelo	101
Distribuição inicial por EDSS	102
Probabilidades de progressão	103
Mortalidade	104
Qualidade de vida.....	104
Descontinuação de tratamento	104
Custos	105
Resultados.....	106
ANEXO 6 – INFORMAÇÕES SOBRE O TESTE AQP4	107
1. Detalhes técnicos:.....	107
2. Mapa da rede com infraestrutura de Imunofluorescência indireta (89):	107

1. APRESENTAÇÃO

Esse documento tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do satralizumabe (Enspryng®) para o tratamento de pacientes com a doença do espectro da Neuromielite Óptica (DENMO) visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Satralizumabe (Enspryng®)

Indicação: Indicado em monoterapia ou em combinação com terapia imunossupressora para o tratamento da doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO) em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade soropositivos para IgG anti-aquaporina-4 (IgG-AQP4).

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: A DENMO é uma doença inflamatória desmielinizante do sistema nervoso central, que afeta principalmente os nervos ópticos e a medula espinhal. A maioria dos casos de DENMO se associam à presença de anticorpos antiaquaporina 4 (AQP4). O diagnóstico é realizado através de exame clínico neurológico e um teste sanguíneo para detectar o anticorpo anti AQP4 através da tecnologia de imunofluorescência indireta, método já aplicado a outros diagnósticos no Sistema Único de Saúde, de forma que o sistema já conta com a infraestrutura requerida, sendo necessária apenas a disponibilidade do kit de exame no SUS. As manifestações clínicas clássicas da DENMO são surtos agudos de neurite óptica, que em geral causam perda visual grave, e de mielite transversa, que é uma inflamação da medula espinhal que se apresenta na forma de fraqueza nos membros, redução sensitiva e alterações no esfíncter da bexiga. A DENMO é considerada uma doença rara, com uma prevalência estimada de 0,5 a 4 casos por 100.000 pessoas e afeta predominantemente mulheres negras e asiáticas. A soropositividade para AQP4IgG pode diminuir em até 50% os casos de incidência da doença, classificando-a como ultra rara. Como consequência dos surtos, no espaço de 5 anos, 62% dos doentes ficam cegos devido à neurite óptica e 50% necessitam de cadeira de rodas. Por este motivo, o manejo da doença é focado em reduzir a frequência e severidade dos ataques. A NMO pode ser dividida em 2 fases: Fase Aguda, momento do surto responsável pelas sequelas, no qual os pacientes são tratados com pulsoterapia de corticóides e ou plasmaférese dependendo de sua gravidade, procedimento invasivo e muitas vezes com necessidade de internação e uso de corticóides; Fase crônica, momento cujo objetivo é controlar a doença visando evitar e diminuir a severidade de novos surtos. Cerca de 60% dos pacientes com NMO sem o controle da doença apresentam uma recaída (surto) durante o primeiro ano e até 90% dentro de 3 anos. Neste contexto, o satralizumabe é um anticorpo monoclonal que atua inibindo a atividade do receptor de IL-6, reduzindo a resposta

inflamatória e prevenindo surtos e complicações nos pacientes que convivem com a doença. Não há, até o momento, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou qualquer medicamento recomendado pelo Ministério da Saúde para essa doença.

Pergunta: “Satralizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos e/ou adolescentes com doenças do espectro da neuromielite óptica (DENMO)?”

Evidências científicas: Em estudos clínicos, o satralizumabe demonstrou eficácia na redução da taxa de recorrência de surtos da DENMO quando comparado ao placebo, tanto em pacientes que já estavam em tratamento com imunossuppressores (IST) quanto em pacientes que não estavam em tratamento prévio, com redução de risco foi de 79% (HR: 0,21 [IC 95%: 0,06 a 0,75]; p=0,0086) para satralizumabe com IST no estudo SAKuraSky, e de 74% (HR: 0,26 [IC 95%: 0,11, a 0,63]; p=0,0014) no estudo SAKuraStar (satralizumabe em monoterapia), ambos no subgrupo AQP-4 positivo e em comparação a placebo. Além disso, o satralizumabe mostrou-se seguro e bem tolerado, com um perfil de segurança consistente com o observado em outros estudos com medicamentos biológicos. Seu mecanismo de ação específico para o receptor da interleucina-6 (IL-6), citocina pró-inflamatória que tem sido implicada em muitas doenças inflamatórias e autoimunes, demonstra estar ligada diretamente na fisiopatologia da DENMO já que os níveis de IL-6 estão aumentados nesses pacientes. Os efeitos colaterais mais comuns incluíram infecções do trato respiratório superior, reações no local da injeção e elevações transitórias das enzimas hepáticas.

Análise de custo-utilidade (ACU): Um modelo probabilístico de Markov usando um ciclo mensal foi construído em Microsoft Excel® para explorar os resultados de saúde e os custos associados ao tratamento com satralizumabe de pacientes com DENMO AQP4+. O modelo considera 12 estados de saúde, baseados na ocorrência e acúmulo de surtos, que podem ou não progredir ao estado de incapacidade de longo prazo ou morte. Todos os pacientes ingressam no modelo livres de surtos. O modelo tem horizonte temporal de 50 anos, assumido como suficiente para refletir o tempo de vida dos pacientes, divididos em ciclos de quatro semanas. No período de 50 anos, satralizumabe resultou em 6,3 menos surtos (16,2 vs. 9,9 para satralizumabe) surtos em comparação com cuidado padrão. Ao fim do primeiro ano, 85% dos pacientes com satralizumabe se mantiveram livres de surto e 97% livres de incapacidade permanente, em comparação com 53% e 89% dos pacientes com cuidado padrão, respectivamente. A razão de custo-

utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 2,1 milhões/QALY considerando o preço proposto para a incorporação, podendo ser reduzida para R\$ 1,5 milhões/QALY em cenário de desoneração, já pleiteado pela empresa. Adicionalmente, apesar do modelo por surto ter sido considerado mais apropriado para análise nesta patologia, considerando que não há um consenso absoluto sobre a modelagem mais adequada para representar a DENMO (ocorrência de surtos ou progressão na escala EDSS), foi realizada também uma análise simplificada de um modelo semelhante ao avaliado previamente pela Conitec (Relatório Nº 907), que considera o uso da escala EDSS para a modelagem econômica. Neste modelo alternativo, a RCUI foi de R\$ 803 mil/QALY considerando o preço proposto para a incorporação, podendo ser reduzida para R\$ 572 mil/QALY caso o medicamento seja desonerado.

Análise de impacto orçamentário (AIO): Foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário (IO) dinâmico, acoplado à ACU, para analisar o impacto financeiro da incorporação de satralizumabe ao SUS. A estimativa de IO acumulado em 5 anos apresentou o resultado de R\$ 944.766.706 no cenário proposto, podendo ser reduzido para R\$ 674.374.323 caso o medicamento seja desonerado.

Conclusão: Diante dos resultados apresentados pelas evidências clínicas, satralizumabe é uma opção terapêutica eficaz e segura a longo prazo para o tratamento de pacientes com DENMO AQP4-IgG positivo. A administração subcutânea de satralizumabe oferece flexibilidade para uso do medicamento fora do ambiente hospitalar, proporcionando comodidade para a jornada do paciente e podendo reduzir o ônus ao sistema devido à menor dependência da disponibilidade constante dos centros de infusão ou hospitais referência e à redução do tempo necessário e da frequência requerida pela equipe profissional qualificada no manejo adequado do paciente com DENMO no sistema de saúde brasileiro. Atualmente, não há PCDT para o tratamento de DENMO, e esses pacientes encontram-se desassistidos no SUS. Desta forma, conclui-se que os benefícios clínicos e sociais de satralizumabe para indicação proposta suportam a proposta de incorporação.

Tabela 1. Resumo evidência clínica e econômica

Evidência clínica	
Dados eficácia e segurança clínica para os pacientes DENMO AQP4+ * (1)	Resultados relatados no estudo de fase de extensão - SAKuraMoon - com até 8,9 anos de acompanhamento (pacientes proveniente dos estudos SAKuraSky - Satralizumabe com IST - e SAKuraStar - Satralizumabe monoterapia)
Pacientes livres de recaída	72%
Pacientes livres de recaída severa	91%
Pacientes sem piora no EDSS	83%
Taxa anualizada de surto (ARR)	0,08
Segurança	• Não houve morte durante o período de tratamento • Não houve reação anafilática relacionada ao tratamento • Sem descontinuação de tratamento devido a reações no local da injeção As taxas de eventos adversos e eventos adversos sérios no longo prazo foram similares aos observados no período duplo-cego e foram menores no grupo satralizumabe
Evidência Econômica	
Preço CMED	Seringa preenchida, solução injetável para administração subcutânea – 120 mg: R\$ 39.432,19 (PMVG 18%)
Preço proposto para incorporação	R\$ 26.633,18 por unidade
Desconto sobre o preço CMED	Desconto de 47% em relação ao PF 18%
Custo de tratamento por paciente	Custo de tratamento com satralizumabe no 1º ano é de R\$ 372.553,92, e nos anos seguintes é de R\$ 327.715,47; R\$ 310.224,61; R\$ 293.421,16 e R\$ 277.280,99, respectivamente, considerando a taxa de descontinuação e a mortalidade do modelo econômico.
Razão de custo-utilidade	Modelo por nº de surtos: R\$ 2,1 milhões/ QALY e R\$ 1,5 milhões/QALY caso o medicamento seja desonerado Modelo por progressão na escala EDSS: R\$ 803 mil/QALY e R\$ 572 mil/QALY caso o medicamento seja desonerado
População estimada	233 pacientes no 1º ano e 1.037 pacientes no 5º ano, em tratamento com satralizumabe no cenário proposto.
Impacto orçamentário	IO acumulado em cinco anos: <u>Cenário proposto</u> (10% de market share inicial e 55% ao final de cinco anos): R\$ 944.766.706 considerando o preço proposto e R\$ 674.374.323 caso o medicamento seja desonerado. <u>Cenário alternativo</u> (15% de market share inicial e 75% ao final de cinco anos): R\$ 1.473.266.696 considerando o preço proposto e R\$ 1.052.380.437 caso o medicamento seja desonerado.

*foram avaliados pacientes com DENMO que receberam ≥1 dose de satralizumabe durante os estudos SAKuraSky e SAKuraStar desde a primeira dose até o cut-off clínico na data de 31 de janeiro de 2023.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A neuromielite óptica (NMO), também conhecida como doença de Devic, é uma condição autoimune, desmielinizante e inflamatória do sistema nervoso central (SNC) que afeta principalmente os nervos ópticos e a medula espinhal (2,3). Embora tenha sido descrita pela primeira vez em 1894, até recentemente a NMO costumava ser considerada uma variante rara e grave da esclerose múltipla (EM) (2). A distinção definitiva entre as duas doenças ocorreu somente em 2004, com a descoberta do auto-anticorpo da classe imunoglobulina G (IgG) por Lennon et al., 2005 (4). No ano seguinte, o alvo desse anticorpo foi identificado como a proteína aquaporina-4 (AQP4), o canal de água mais abundante no SNC (4). A AQP4 é expressa em grande quantidade em astrócitos no cérebro, medula espinhal e nervo óptico, mas também em células epiteliais fora do SNC, como estômago e rim, e atua facilitando o fluxo bidirecional de água entre as membranas celulares em resposta a gradientes osmóticos.

Na NMO, os autoanticorpos AQP4-IgG presentes no sangue entram no SNC, causando a morte dos astrócitos, o que leva à morte secundária de oligodendrócitos, desmielinização e morte de células neuronais. Além disso, pacientes com altos níveis de anticorpos AQP4-IgG no sangue mostram maior atividade da doença e também estão em maior risco de cegueira completa e de lesões cerebrais mais extensas observadas por ressonância magnética (RM) (5).

Em 2007, o conceito de doenças do espectro de NMO (DENMO) foi estabelecido, ampliando as manifestações clínicas da NMO, que anteriormente se limitavam à neurite óptica e mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) (6). Atualmente, as DENMO abrangem várias apresentações clínicas da NMO, estratificando os pacientes com base na presença ou ausência de anticorpos AQP4-IgG. A presença de AQP4-IgG é suficiente para diagnosticar DENMO quando associada a pelo menos uma das seis apresentações clínicas-chave: MTLE, síndrome da área postrema, outra síndrome do tronco cerebral, síndrome diencefálica aguda e síndrome cerebral sintomática. Na ausência de AQP4-IgG, os critérios diagnósticos são mais complexos e exigem características clínicas rigorosas juntamente com achados adicionais em exames de neuroimagem (7,8).

O prognóstico da DENMO está relacionado à gravidade e à frequência de recorrência dos surtos, que são os responsáveis pelo acúmulo de incapacidade. Sem tratamento adequado, estima-se que 60% dos pacientes apresentam surto no primeiro ano da doença e até 90% em 3 anos (6). A apresentação clínica clássica da DENMO é caracterizada por episódios agudos recorrentes de MTLE e/ou neurite óptica unilateral ou bilateral, com recuperação incompleta entre os surtos, resultando em um agravamento significativo do quadro geral do paciente após cada episódio de forma irreversível (6). Do ponto de vista fenotípico, aproximadamente 90% dos pacientes com DENMO experimentam surtos graves ao longo do curso da doença, podendo resultar em incapacidade neurológica permanente (9).

No contexto da DENMO, a neurite óptica geralmente se manifesta de forma mais grave e tem maior probabilidade de resultar em envolvimento ocular bilateral ou em rápida sequência, em comparação com a neurite óptica associada à EM (5,6). Estima-se que cerca de 50% dos pacientes com DENMO desenvolvam cegueira unilateral ou bilateral em um período de 5 anos (acompanhamento superior a 10 anos) (5).

Quanto à apresentação da MTLE em pacientes com DENMO, ela é tipicamente completa, com paraparesia ou tetraparesia, nível sensitivo quase sempre simétrico e disfunção esfíncteriana. As lesões são extensas longitudinalmente, abrangendo três ou mais segmentos da medula espinhal, o que leva os pacientes a ficarem incapazes de caminhar sem assistência (5,7).

A prevalência de DENMO no Brasil varia conforme região geográfica e etnia, sendo que alguns estudos locais trazem resultados que variam entre 0,79/100.000 habitantes em Goiás (10), 2,1/100.000 habitantes em São Paulo considerando AQP4+ (11), e até de 4,52/100.000 habitantes em Minas Gerais (12), o que coloca o país como um dos locais com mais casos no mundo. No mundo, assim como no Brasil, mostra-se uma prevalência média estimada de 2,3 casos para cada 100 mil pessoas (13). Estima-se ser até nove vezes mais prevalente em mulheres do que em homens, com idade média de diagnóstico de 39 anos (11), e com maiores taxas de prevalência em indivíduos afro-descendentes em comparação com indivíduos brancos (13). Em relação à população infantil, observa-se um aumento exponencial na compreensão da DENMO de início pediátrico, com 5 a 10% dos casos diagnosticados com início dos sintomas na infância. A incidência relatada nas publicações é de 0,031 a 0,06/100.000 crianças e a prevalência varia de 0,06 a 0,22/100.000 crianças, caracterizando a DENMO como uma doença ultra-rara nessa população (14). Além disso, a DENMO

em crianças demonstra necessitar maior hospitalização dentro de 30 dias do diagnóstico comparado aos adultos (15).

A mortalidade é dependente de vários fatores, entre eles, o tempo até tratar o surto, a recuperação após os surtos, idade e taxa de recidiva. A mortalidade geral varia de 9% a 32% e a causa mais comum é a falência respiratória neurogênica (16). Um estudo brasileiro mostrou que a taxa de mortalidade de pacientes de NMO no Brasil é maior em pessoas afro-descendentes, sendo 34,3% nesta população e 8% em pessoas brancas (17).

3.2. Diagnóstico

O diagnóstico de DENMO é estabelecido com base nas manifestações clínicas do paciente, na avaliação da presença de anticorpos AQP4-IgG, em exames oftalmológicos e em exames de imagem do sistema nervoso central por ressonância magnética (RM) (5,6).

O AQP4-IgG é o anticorpo específico da DENMO e é considerado um biomarcador sérico da doença. Diferentes métodos, como imunofluorescência e ensaios baseados em células, podem ser utilizados para sua detecção, sendo que os ensaios baseados em células apresentam maior precisão (6).

A realização de exames de neuroimagem por RM desempenha um papel crucial no diagnóstico (6). O diagnóstico diferencial é de grande importância no contexto da DENMO, já que manifestações marcantes desta doença também podem ser causadas por infecções e por síndromes autoimunes, desmielinizantes e paraneoplásicas. Além disso, aproximadamente 29% dos pacientes inicialmente diagnosticados com EM acabam sendo diagnosticados com NMO ou DENMO, e a distinção entre as doenças é crucial, uma vez que alguns tratamentos específicos para a EM, como a administração de interferon- β , podem agravar a atividade da doença em pacientes com NMO (18).

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) deve incluir a avaliação da contagem de células, citologia, proteínas, albumina, imunoglobulinas e bandas oligoclonais (19). O LCR pode ser útil na distinção entre DENMO e EM, pois é mais provável que a DENMO cause um aumento no número de leucócitos (pleocitose), a presença de neutrófilos ou eosinófilos, e é menos associada à presença de bandas oligoclonais (7).

3.3. Tratamento recomendado

A DENMO/NMO, ou Doença de Devic, foi definida pela Orphanet como doença rara (definido pela Regulação da União Européia sobre os produtos médicos órfãos) (6,20) existindo poucas publicações sobre o tratamento dos pacientes. E o percentual de pacientes com DENMO soropositivos para AQP4 estão no limiar da classificação de doença ultra rara (21), de forma que as terapias atualmente registradas com indicação para o tratamento da NMO são classificadas como drogas órfãs (20). Em busca na literatura encontram-se algumas diretrizes e recomendações para a prática clínica, apresentadas abaixo. Uma vez que até recentemente não existiam tratamentos com estudos específicos nessa população, a prática então se dava com tratamentos *off-label* baseados somente em estudos observacionais, retrospectivos e relatos de caso. A dificuldade de realização de ensaios terapêuticos controlados deve-se não apenas à raridade da doença, mas também a sua gravidade e à necessidade de instituir terapêutica imediata devido ao grande risco de incapacidade neurológica irreversível (e cumulativo) ou morte, em grande parte como consequência da recorrência de surtos (17,22).

A estratégia de abordagem terapêutica da NMO e de DENMO consiste no tratamento dos surtos agudos (fase aguda da doença), prevenção de novos surtos (fase crônica), tratamento sintomático e reabilitação. Muitos pacientes após o primeiro surto apresentam incapacidade grave que permanece mesmo após o manejo da fase aguda. Essa incapacidade estendida causada pelo primeiro surto, muitas vezes é piorada com os surtos subsequentes. Por isso, prevenir a ocorrência de surtos é um dos principais objetivos terapêuticos (6).

Atualmente, existem consensos/recomendações de grupos internacionais, entre eles os mais utilizados na prática clínica brasileira são o Consenso Internacional realizado em 2023 e o Consenso Latino-Americano de 2020 (22,23), que está em atualização com recomendações sobre a conduta terapêutica a ser realizada (24). Vale ressaltar que, neste período, novos estudos foram publicados e houve a aprovação regulatória de novas terapias no país, tornando disponíveis tratamentos específicos para esta população de pacientes. Não há, até o momento, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde do Brasil para o tratamento da NMO.

3.3.1. Consenso Internacional – Delphi para manejo da DENMO AQP4-IgG soropositivo

Friedemann Paul e colaboradores publicaram em maio de 2023 um estudo através de um painel Delphi, baseado em uma revisão da literatura e especialidade/experiência clínica, com o objetivo de desenvolver declarações relevantes para a DENMO AQP4-IgG-soropositivo, com foco nas recomendações para eculizumabe, inebilizumabe e satralizumabe (22).

Não existiam terapias aprovadas no mundo para a indicação de DENMO AQP4-IgG+ até 2019 e por isso o tratamento comumente se dava com medicamentos *off-label* sem estudos controlados, incluindo rituximabe, azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato, tocilizumabe e corticosteroides orais.

O painel Delphi foi composto por 24 especialistas, que concluíram o processo em novembro de 2021 após 2 rodadas de votação, ao final das quais o consenso foi atingido em todas as declarações. As principais recomendações como conclusão desse consenso foram:

- Início de tratamento: Recomendado o início de tratamento com satralizumabe para pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com DENMO e eculizumabe ou inebilizumabe para pacientes adultos com DENMO;
- Monoterapia vs terapias combinadas: Evidências sugerem que, para alguns doentes com DENMO AQP4-IgG+, os imunossuppressores convencionais em monoterapia, tais como azatioprina e micofenolato de mofetila, não são suficientes para prevenir surtos. Portanto, o uso dos biológicos eculizumabe, inebilizumabe e satralizumabe podem ser utilizados como terapia adjuvante;
- Troca de tratamento: Deve-se dar tempo suficiente para observar o início da ação do tratamento antes de considerar a possibilidade de mudar para um novo tratamento. No que diz respeito às razões para a mudança de tratamento, deve-se levar em consideração a severidade da recidiva/ataque e os eventos adversos;
- População de pacientes: O uso a longo prazo de corticóides orais pode aumentar o risco de infecções e exacerbar condições pré-existentes, como diabetes mellitus tipo 2, osteoporose e glaucoma, portanto a troca de terapia para eculizumabe, inebilizumabe e satralizumabe pode ser realizada com antecedência (previamente a uma recaída). Satralizumabe demonstrou eficácia na

população adulta e adolescentes a partir de 12 anos, enquanto eculizumabe e inebilizumabe não possuem dados para a população adolescente.

3.3.2. Consenso latino-americano

Segundo o Consenso Latino-Americano (23) para o Manejo e Tratamento da NMO,, as terapias imunossupressoras mais utilizadas no tratamento da NMO são a azatioprina, o micofenolato de mofetila e o rituximabe. Mais recentemente, anticorpos monoclonais como ravulizumabe (25), inebilizumabe (26) e satralizumabe (27) obtiveram aprovação regulatória para o tratamento da NMO no Brasil por terem mostrado reduzir o risco de novos ataques/surtos em comparação a placebo, com estabilização clínica ou melhora. Adicionalmente essas drogas têm demonstrado bom perfil de segurança e tolerabilidade.

O Consenso Latino-Americano (23) para o Manejo e Tratamento da NMO, publicado no ano de 2020 (e atualmente em processo de atualização como descrito nos próximos parágrafos - (24)), faz as seguintes recomendações quanto ao tratamento da NMO dividindo em 2 momentos, recomendação para ataques/surtos e manejo da doença; e prevenção de ataques/surtos a longo prazo:

- Uso precoce de corticóide venoso (pulso de metilprednisolona) por 3 a 5 dias como tratamento dos ataques (surtos) neurológicos agudos e plasmaférese;
- Após o uso da metilprednisolona, utilizar corticóide oral, que deverá ter sua dose reduzida gradativamente ao longo de semanas;
- Iniciar precocemente terapia imunossupressora na maioria dos pacientes com NMO, no intuito de reduzir a atividade de doença e prevenir, portanto, novos ataques (surtos) neurológicos.

Há uma atualização, em fase final de publicação, do Consenso Latino-Americano para o Manejo e Tratamento da NMO. Um pôster foi apresentado no Congresso Europeu do Comitê para Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla de 2023 com as seguintes recomendações (24):

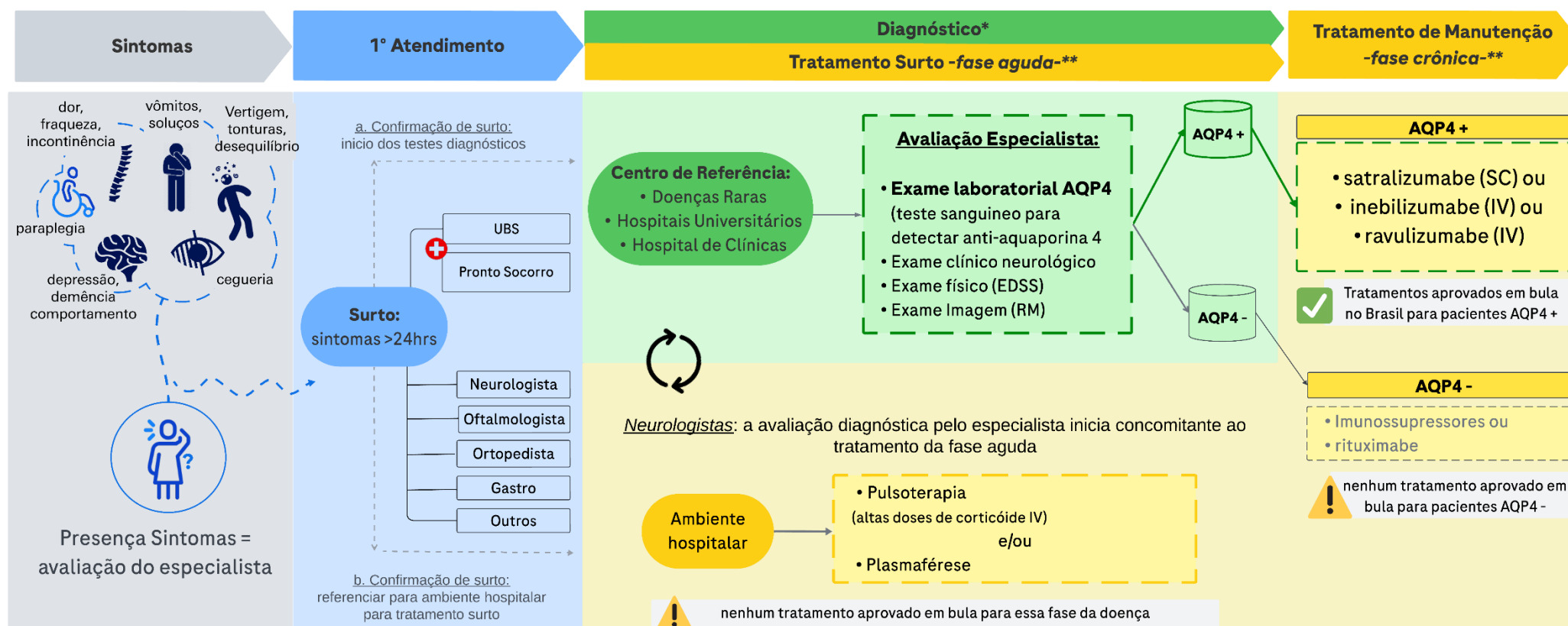
- Pacientes diagnosticados com NMO (principalmente os AQP4 soropositivos) devem iniciar um tratamento modificador de doença (DMT) o mais rápido possível.
- O paciente deve participar na seleção do tratamento considerando os riscos e benefícios do tratamento individual.

- Os dados de efetividade dos tratamentos como eculizumabe, satralizumabe, inebilizumabe e ravulizumabe podem ser extrapolados a população da América Latina com diagnóstico de NMOSD AQP4+.
- Se os tratamentos como eculizumabe, satralizumabe, inebilizumabe e ravulizumabe estiverem aprovados na agência reguladora local, eles devem ser a primeira terapêutica de escolha após o diagnóstico de NMO AQP4+.
- Pacientes NMO tratados com qualquer DMT e que apresentem atividade clínica de doença (recaída) é recomendado mudar de tratamento para um mecanismo de ação diferente daquele inicialmente utilizado.

3.4. Jornada do paciente com DENMO

Destacamos na figura abaixo as etapas da jornada do paciente com DENMO, que podem inclusive ser utilizadas para iniciar a definição da linha de cuidado necessária para estes pacientes.

Figura 1. Jornada do paciente com DENMO



*International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. **International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023 May 31;10(4):e200124. doi: 10.1212/NXI.000000000000200124. PMID: 37258412; PMCID: PMC10231913.

Elaboração própria do autor.

Abreviação: AQP4:Aquaporina 4; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade; RM: Ressonância Magnética; UBS: Unidade básica de saúde; SC: subcutâneo; IV endovenoso

3.5. Necessidades médicas não atendidas

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é considerada rara a doença que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos. Estima-se que 80% das doenças raras no mundo tenham causa genética e 20% causas ambientais. Devido a essa e outras complexidades, o atendimento de pacientes com doenças raras é um desafio em todo o mundo. A descoberta precoce e uma abordagem adequada podem reduzir as complicações e sintomas das doenças raras, melhorando a qualidade de vida das pessoas (28,29). Diversas legislações e documentos trazem o conceito de doença ultra rara, sendo que uma delas, a Resolução CNS nº 563, de 10 de novembro de 2017, estabelece que é considerada ultra rara a doença crônica, debilitante ou que ameace a vida, com incidência menor ou igual a 2 casos por 100 mil habitantes. Contudo, em algumas doenças a classificação de subgrupos de pacientes podem apresentar desdobramentos de outras condições de saúde, o que acontece na DENMO. A soropositividade para AQP4IgG pode diminuir em até 50% os casos de incidência da doença, classificando-a como ultra rara (30).

Atualmente, há uma carência significativa de terapias eficazes e seguras para prevenir os surtos da NMO e DENMO, o que representa uma das principais lacunas no tratamento médico, já que nenhuma tecnologia específica está disponível no SUS (6).

Além disso, como abordado anteriormente, observa-se maiores taxas de prevalência em mulheres e indivíduos afro-descendentes em comparação com indivíduos brancos (13), sendo que esta população se destaca por ter uma maior incapacidade gerada pelos ataques, bem como uma maior taxa de mortalidade (13,17).

Considerando que, segundo resultado do último censo populacional, o Brasil tem na sua maioria uma população negra (45,34% pardos e 10,17% pretos) e de mulheres (51,5%) (31), torna-se essencial a disponibilização de uma opção terapêutica no SUS que atue na prevenção de surtos causados pela doença e evite o acúmulo de incapacidades e mortalidade nesta população.

Adicionalmente, grande parte dos pacientes com NMO estão desempregados (44 a 59,6%) devido à doença e/ou seus sintomas (32,33). Além da situação financeira prejudicada, um estudo iraniano demonstrou que os pacientes com DENMO sofrem com situações estressantes, como o histórico de depressão (35,9%), desemprego (35,3%), dívidas (32,0%) e problemas familiares (23,5%) (34).

A maioria dos pacientes (cerca de 80% dos casos) enfrenta recorrência da doença (novos surtos),

resultando em graves sequelas a cada episódio. O manejo dos surtos envolve a administração de altas doses de corticóides, porém estes medicamentos estão associados a uma série de eventos adversos a curto e longo prazo e não são sempre eficazes. Outra forma de se tratar a fase aguda do surto, que pode ser usada concomitante aos corticóides é a plasmaférese, uma terapia extracorpórea que remove e separa os componentes sanguíneos, porém, além de ter disponibilidade limitada no sistema de saúde, é considerada uma técnica invasiva associada a eventos adversos, tais como hipotensão, dispneia, edema pulmonar, hipocalcemia induzida por citrato, coagulação anormal, infecções e problemas relacionados ao cateter (6,23) e muitas vezes tendo que ser realizada em UTI.

Devido ao potencial dos surtos em causar incapacidades permanentes, progressivas e significativas que impactam a qualidade e expectativa de vida, além dos desafios para o manejo do surto (fase aguda) citados anteriormente, há uma demanda urgente por tratamentos que ofereçam eficácia, segurança e conveniência de forma consistente para evitar a ocorrência de novos surtos.

Recentemente, em 2023, foram disponibilizados no mercado brasileiro os anticorpos monoclonais ravulizumabe, inebilizumabe e o satralizumabe, com o objetivo de atender a essa necessidade crescente de tratamentos mais eficazes e seguros para os pacientes com NMO e DENMO (25–27). O primeiro age como inibidor do complemento terminal que se liga especificamente e com alta afinidade à proteína C5 do complemento, enquanto o segundo se liga especificamente ao CD19. Ambos têm indicação para o tratamento de DENMO, somente para adultos maiores de 18 anos e apresentam administração intravenosa (IV), o que pode dificultar o acesso, diminuir a comodidade e aumentar os custos para o sistema de saúde. Já o satralizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado IgG2 anti-receptor de IL-6 (IL-6R), apresenta uma tecnologia inovadora de reciclagem do anticorpo monoclonal, o que proporciona uma meia-vida prolongada no plasma, é indicado para uma população mais ampla, incluindo adolescentes acima de 12 anos e adultos, e apresenta administração subcutânea (SC), podendo ser autoadministrado em ambiente domiciliar ou em clínicas e hospitais. Demais características dos medicamentos encontram-se no ANEXO 1 - Medicamentos aprovados em bula para DENMO no Brasil.

Desta forma, é relevante considerar a potencial necessidade de atender a uma população mais ampla, como os adolescentes, de maneira eficaz e com resultados favoráveis em termos de segurança.

Abaixo, os principais pontos que justificam a proposta de incorporação do satralizumabe:

- Pacientes com DENMO soropositivos para a imunoglobulina AQP4IgG podem ser considerados portadores de doença ultra rara. Que acomete em sua maioria mulheres pretas, pardas e asiáticas e que causa grande incapacidade, como mobilidade limitada, paralisia, cegueira ou morte, caso não seja tratada adequadamente em sua fase aguda e na prevenção dos surtos.
- Evitar surtos por meio de um tratamento de manutenção precoce mostra ter um impacto positivo na prevenção da incapacidade neurológica, sendo esse o principal objetivo do tratamento da DENMO.
- Embora tratamentos *off-label* tenham sido usados para tratar a DENMO até o momento, uma vez que não existiam alternativas com indicação aprovada em bula pela agência regulatória disponíveis no mercado brasileiro com eficácia e segurança comprovadas na redução do risco de recaídas ou surtos, que sejam bem toleradas e convenientes para utilização a longo prazo, estas devem ser as opções terapêuticas consideradas para o tratamento de pacientes com DENMO.
- Apesar da aprovação de tratamentos específicos para DENMO no Brasil, ainda há uma lacuna no acesso a esses medicamentos e uma necessidade não atendida na prevenção de surtos destes pacientes uma vez que não existe um PCDT para a doença.
- Satralizumabe apresenta-se como uma alternativa eficaz, segura, com indicação para adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade e com apresentação subcutânea (SC).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Satralizumabe (Enspryng®) é um anticorpo monoclonal (mAb) humanizado IgG2 que se liga ao IL-6R solúvel e de membrana e, dessa forma, inibe a cascata de sinalização da IL-6 através desses receptores (27).

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica produzida por vários tipos celulares e está envolvida em diversos processos, como ativação de uma cascata autoimune desencadeando respostas inflamatórias como ativação de células B, diferenciação de células B em plasmablastos e produção de autoanticorpos, ativação e diferenciação de células Th17, inibição de célula T reguladora e alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica permitindo a entrada de auto-anticorpos patogênicos e células inflamatórias para dentro do sistema nervoso central. Os níveis de IL-6 são elevados no líquido cefalorraquidiano e no soro de pacientes com DENMO durante os períodos de atividade da doença. Algumas funções da IL-6 têm sido relacionadas à patogênese da DENMO, incluindo a produção de autoanticorpos patogênicos contra a AQP4, um canal proteico de água expresso principalmente nos astrócitos no SNC.

4.2. Ficha técnica

Tabela 2. Ficha técnica de ENSPRYNG®

Classe	ANVISA - Imunossuppressores seletivos
Princípio Ativo	Satralizumabe
Nome comercial	Enspryng®
Apresentação	Solução injetável para administração subcutânea de 120 mg/1 mL.
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Registro Anvisa	nº 101000671, registro válido até dezembro de 2030
Fabricante	Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado em monoterapia ou em combinação com terapia imunossupressora para o tratamento de DENMO em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade soropositivos para anti-aquaporina-4-IgG (IgG-AQP4). Enspryng® não é destinado ao tratamento do surto da doença na fase de recidiva aguda.
Indicação proposta	Indicado em monoterapia para o tratamento de DENMO em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos soropositivos para anti- IgG-AQP4.
Posologia e Forma de Administração	Enspryng® pode ser usado como monoterapia ou em combinação com corticosteroides orais (OCs), azatioprina (AZA) ou micofenolato de mofetila (MMF). • Doses iniciais: A dose inicial recomendada é de 120 mg de injeção SC a cada duas semanas nas três primeiras administrações (primeira dose na semana 0, segunda dose na semana 2 e terceira dose na semana 4). • Doses de manutenção: A dose de manutenção recomendada é de 120 mg de injeção SC a cada quatro semanas.

	Duração do tratamento: Enspryng® destina-se ao tratamento de longo prazo. O uso de Enspryng® foi estudado apenas no contexto de administração crônica e o efeito da descontinuação não foi caracterizado. Os pacientes que descontinuem Enspryng® devem ser rigorosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de recaída de DENMO.
Método de administração	Enspryng® 120 mg é administrado por injeção SC usando uma seringa preenchida de uso único. Enspryng® deve ser administrado como uma injeção SC. O conteúdo total da seringa preenchida (1 mL) deve ser administrado. Os locais de injeção recomendados são o abdômen e a coxa. Os locais das injeções devem ser alternados e as injeções nunca devem ser administradas em pintas, cicatrizes ou áreas em que a pele esteja sensível, com equimoses, hiperemiada, endurecida ou não intacta.
Patente	PI0905076-0 protocolado em 25 de setembro de 2009, válido até 25 de setembro de 2029
Contraindicações	Satralizumabe é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a satralizumabe ou qualquer um de seus excipientes.
Precauções	Os pacientes tratados com satralizumabe podem ser mais suscetíveis a infecções. Os profissionais de saúde devem ter cuidado ao considerar o uso de satralizumabe em pacientes com história de infecção recorrente ou com condições subjacentes que podem predispor os pacientes a infecções.
Eventos adversos	As reações adversas ao medicamento (RAMs) mais frequentemente relatadas foram cefaleia, artralgia e reações relacionadas com a injeção. Eventos adversos graves relacionados ao medicamento, incluindo infecções, foram relatados em 2,9% dos pacientes que receberam o tratamento com Enspryng® na porção controlada por placebo dos estudos clínicos. Houve 3,8% dos pacientes tratados com Enspryng® que descontinuaram os estudos devido a eventos adversos e 22,1% que tiveram interrupções da dose devido a eventos adversos (por exemplo, infecções). Essas taxas foram comparáveis às taxas observadas em pacientes tratados com placebo.

4.3. Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação é de R\$ 26.633,18 por unidade, considerando um desconto de 47% sobre o Preço Fábrica (PF 18%), conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

Apresentação	Preço Fábrica 18% (PF 18%)*	Preço PMVG18%*	Preço proposto para incorporação**	Redução do preço em relação ao PF (18%)	Redução do preço em relação ao PMVG (18%)	Preço desonerado*** (PF sem impostos) com 47% desconto
Seringa preenchida, solução injetável para administração subcutânea – 120 mg	R\$ 50.251,29	R\$ 39.432,19	R\$ 26.633,18	47%	32%	R\$ 18.976,47

*PF: Preço Fábrica (PF) e PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) aprovado pela CMED (ICMS 18%) lista de preços de 09/07/2024 **Preço proposto por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. *** Atualmente o produto não possui isenção de ICMS, PIS e COFINS.

Destacamos que o satralizumabe não possui atualmente isenção de ICMS, tampouco de PIS e COFINS. Considerando a possibilidade de desoneração dos mencionados tributos para o medicamento, o preço a ser considerado seria o preço fábrica sem impostos, de R\$ 35.804,66, e o preço proposto com desconto de 47% seria de R\$ 18.976,47.

A Roche informa que já protocolou os pedidos de desoneração do satralizumabe ao CONFAZ, referente ao ICMS no dia 16 de julho de 2024 sob o nº de processo SEI 14022.056212/2024-83e ao DGITS, referente ao PIS e COFINS no dia 16 de julho de 2024 sob o nº de processo SEI 25000.105889/2024-27.

5. EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

O objetivo deste relatório é apresentar as evidências científicas disponíveis quanto à eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do satralizumabe para o tratamento de DENMO em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade soropositivos para anti- IgG-AQP4, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

5.1. Revisão sistemática

Para a revisão sistemática, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

Tabela 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com doenças do espectro da neuromielite óptica (DENMO)
Intervenção (tecnologia)	Satralizumabe em monoterapia ou satralizumabe em combinação com terapia imunossupressora
Comparação	Placebo
Desfechos (Outcomes)	<u>Primários (críticos):</u> Tempo para a primeira recaída clínica; <u>Secundários (importantes):</u> Alteração no escore de dor da Escala Visual Analógica (VAS); Alteração no escore de fadiga da Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas (FACIT). <u>Qualidade de vida.</u> <u>Eventos adversos.</u>
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado ou revisões sistemáticas com ou sem metanálise.

Pergunta: “Satralizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos e/ou adolescentes com neuromielite óptica (NMO) ou doenças do espectro da neuromielite óptica (DENMO)?”

5.1.1. Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão priorizaram estudos do tipo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com ou sem metanálise que avaliaram eficácia e segurança do tratamento de pacientes com DENMO em uso de satralizumabe em monoterapia e satralizumabe em combinação com terapia imunossupressora.

Foram excluídos registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos observacionais, e estudos sem grupo comparador.

5.1.2. Plataformas de busca

A partir da pergunta PICO estruturada acima foi conduzida uma revisão sistemática da literatura seguindo as recomendações de relato do documento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (35).

Buscas por artigos de revistas foram realizadas no dia 04 de novembro de 2023 nas plataformas de buscas eletrônicas MEDLINE via PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, GreyNet (<http://www.greynet.org/home.html>), greyLit (<http://www.greyLit.org/>), Google Acadêmico, sem restrição de data ou idioma.

Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*, além de buscas manuais de referências bibliográficas e os resumos das publicações selecionadas.

A construção das estratégias de buscas seguiu as especificidades das bases de dados utilizadas e encontram-se descritas no Tabela 5.

Tabela 5. Estratégias de busca segundo as bases de dados utilizadas

Base de Dados	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE (Ovid)	(Neuromyelitis Optica[MeSH Terms]) OR (NMO Spectrum Disorder) OR (NMO Spectrum Disorders) OR (Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder) OR (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders) OR (Devic Neuromyelitis Optica) OR (Devic Neuromyelitis Opticas) OR (Neuromyelitis Optica, Devic) OR (Neuromyelitis Opticas, Devic) OR (Devic's Disease) OR (Devics Disease) OR (Disease, Devic's) OR (Devic Disease) OR (Disease, Devic) OR (Devic Syndrome) OR (Syndrome, Devic) OR (Devic's Syndrome) OR (Devics Syndrome) OR (Syndrome, Devic's) OR (Devic's Neuromyelitis Optica) OR (Devics Neuromyelitis Optica) OR (Neuromyelitis Optica, Devic's) OR (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder) OR (Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders) AND ("satralizumab"[All Fields] OR satralizumab[Text Word])	91
Embase	('neuromyelitis optica'/exp OR 'neuromyelitis optica' OR 'nmo spectrum disorder' OR 'nmo spectrum disorders' OR 'neuromyelitis optica nmo spectrum disorder' OR 'neuromyelitis optica spectrum disorders' OR 'devic neuromyelitis optica' OR 'neuromyelitis optica devic' OR 'devics disease' OR 'disease devic s' OR 'devic disease'/exp OR 'devic disease' OR 'disease devic' OR 'syndrome devic' OR 'devic syndrome'/exp OR 'devic syndrome' OR 'devics syndrome' OR 'syndrome devic s' OR 'devics neuromyelitis optica' OR 'neuromyelitis optica devic s' OR 'neuromyelitis optica spectrum disorder'/exp OR 'neuromyelitis optica spectrum disorder' OR 'neuromyelitis optica nmo spectrum disorders') AND ('satralizumab'/exp OR 'satralizumab' OR 'satralizumab-mwge'/exp OR 'satralizumab-mwge' OR 'enspryng'/exp OR 'enspryng')	273

Base de Dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane (Ovid)	#1 MeSH descriptor: [Neuromyelitis Optica] explode all trees 80	66
	#2 2 ("Neuromyelitis Optica"):ti,ab,kw OR ("NMO Spectrum Disorder"):ti,ab,kw OR ("NMO Spectrum Disorders"):ti,ab,kw OR ("Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder"):ti,ab,kw OR ("Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders"):ti,ab,kw OR ("Devic Neuromyelitis Optica"):ti,ab,kw OR ("Devic Neuromyelitis Opticas"):ti,ab,kw OR ("Neuromyelitis Optica, Devic"):ti,ab,kw OR ("Neuromyelitis Opticas, Devic"):ti,ab,kw OR ("Devic's Disease"):ti,ab,kw OR ("Devics Disease"):ti,ab,kw OR ("Disease, Devic's"):ti,ab,kw OR ("Devic Disease"):ti,ab,kw OR ("Disease, Devic"):ti,ab,kw OR ("Devic Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Syndrome, Devic"):ti,ab,kw OR ("Devic's Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Devics Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Syndrome, Devic's"):ti,ab,kw OR ("Devic's Neuromyelitis Optica"):ti,ab,kw OR ("Devics Neuromyelitis Optica"):ti,ab,kw OR ("Neuromyelitis Optica, Devic's"):ti,ab,kw OR ("Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder"):ti,ab,kw OR ("Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders"):ti,ab,kw 326	
	#3 ("satralizumab"):ti,ab,kw OR ("satralizumab-mwge"):ti,ab,kw OR ("enspryng"):ti,ab,kw 78	
	#4 #1 OR #2 339	
	#5 #3 AND #4 66	

5.1.3. Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 20, para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas no EndNote Desktop®, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por dois revisores independentes sendo que as discordâncias foram avaliadas em consenso ou se necessário um terceiro revisor foi consultado. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (35), cujos detalhes estão mostrados no Anexo 2. Este processo foi realizado utilizando Rayyan, um aplicativo da Web desenvolvido para elaboração de revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).

5.1.4. Extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos selecionados

Os ensaios clínicos selecionados foram submetidos a avaliação da qualidade metodológica segundo a ferramenta de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados RoB 2.0 (20), e revisões sistemáticas pelo AMSTAR 2 (36). Os dados foram extraídos em formulário construído para este estudo.

5.1.5. Síntese e análise dos dados

Serão descritas as evidências identificadas sobre eficácia e segurança da tecnologia pleiteada (satralizumabe) em ordem obedecendo uma hierarquia de relevância de acordo com o objetivo deste PTC e a pergunta clínica que o mesmo se propõe a responder através das evidências disponíveis.

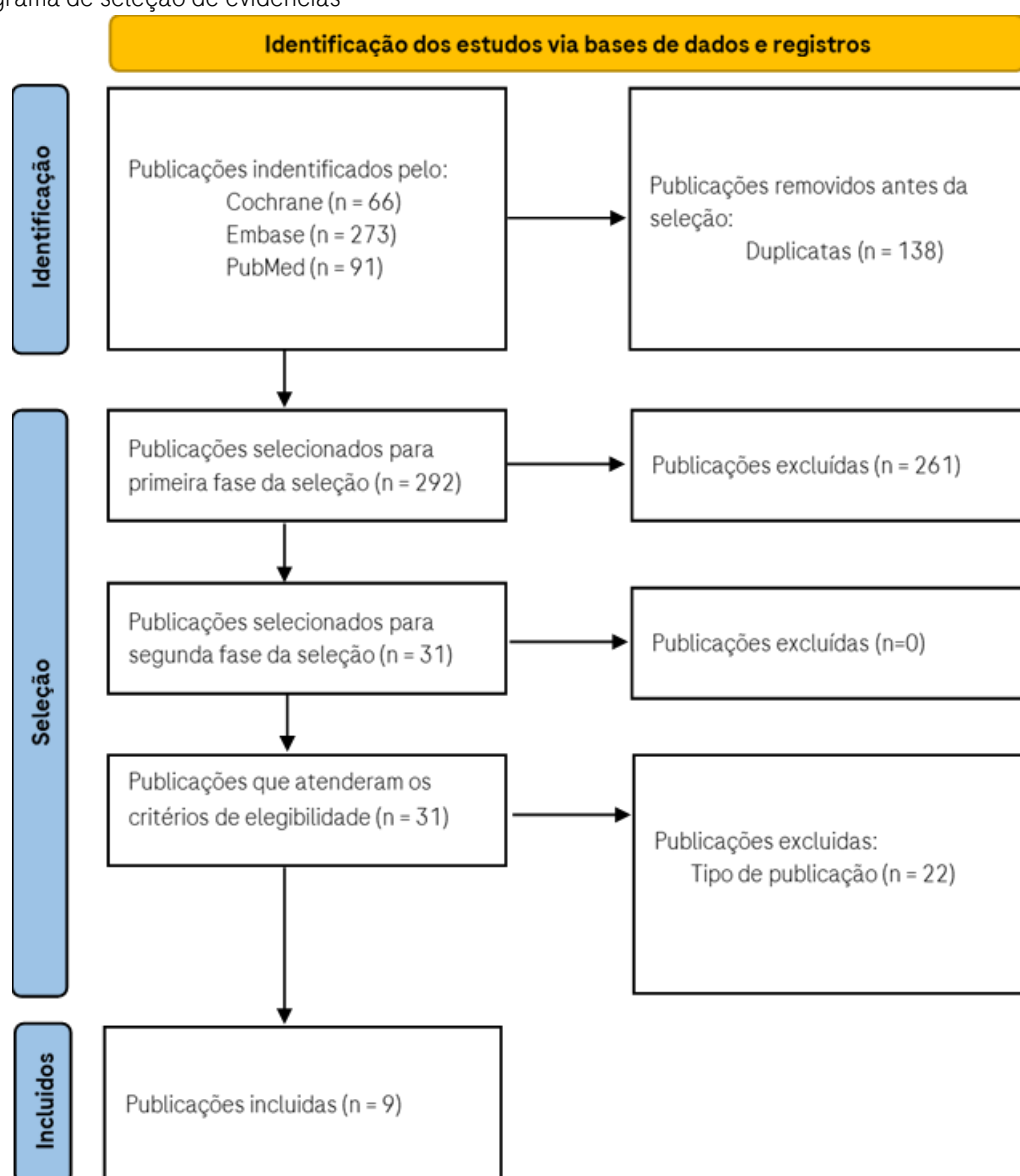
Os dados foram agrupados em metanálises para o subgrupo de pacientes soropositivos para anti-IgG-AQP4 usando a interface *Rstudio do R* versão 4.0.3 com o pacote meta. Quando não foi possível agrupar os dados em metanálises, os resultados foram descritos narrativamente.

A avaliação global da evidência foi realizada para os principais desfechos de eficácia e segurança utilizando a metodologia GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (37), seguindo o guideline do GRADE working group e as Diretrizes do Ministério da Saúde (MS) (38).

5.2. Resultados

Foram inicialmente identificadas 430 publicações. Após remoção das duplicatas, foram avaliados 292 resumos e selecionados para leitura na íntegra 31 artigos, dos quais foram aprovados 9 para compor a revisão (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma de seleção de evidências



Adaptado de PRISMA 2020 (35)

5.2.1. Descrição dos estudos incluídos

Foram selecionadas 9 publicações relacionadas a satralizumabe que avaliaram os desfechos de eficácia e segurança em pacientes com DENMO. As características detalhadas dos estudos estão separadas por tipo de estudo, ECR e revisões sistemáticas, nos Tabela 6 e Tabela 7. Um estudo de extensão a longo prazo dos ECRs que demonstra a eficácia contínua do satralizumabe durante 8,9 anos de tratamento foi descrito como evidência adicional.

Tabela 6. Estudos incluídos para análise

Autor, ano	Título	Tipo de estudo, fase	População	Intervenção, Comparador	Protocolo
SakuraSky - Yamamura T, <i>et al.</i> 2019 (39)	Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.	ECR de fase III	Adulto e pediátrico (12 a 74 anos) com distúrbio do espectro da neuromielite óptica, podendo ser AQP4-IgG soropositivo ou soronegativo	Randomizado: N = 83 Grupo Satralizumabe+IST: 41 Grupo Placebo+IST: 42	NCT02073279
SakuraStar - Traboulsee A, <i>et al.</i> 2020 (40)	Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial.	ECR de fase III	Adulto (18 a 74 anos) com distúrbio do espectro da neuromielite óptica, podendo ser AQP4-IgG soropositivo ou soronegativo	Randomizado: N = 95 Grupo Satralizumabe: 63 Grupo Placebo: 32	NCT02073279
SakuraMoon - Kleint I, <i>et al.</i> 2023 (41)	Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG–Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar	Extensão de longo prazo	Adulto e pediátrico (12 a 74 anos) com distúrbio do espectro da neuromielite óptica, podendo ser AQP4-IgG soropositivo ou soronegativo	46/55 pacientes AQP4-IgG+ (84%) no SAKuraSky e 57/64 pacientes no SAKuraStar (89%) continuaram dos períodos duplo-cegos	NCT04660539

NA – não se aplica. IST: Terapia com imunossupressor.

Elaboração própria do autor.

Tabela 7. Revisões sistemáticas incluídas para análise

Autor, ano	Título	N estudos incluídos	Comparador
Yin et al. (2023)(42)	Different monoclonal antibodies and immunosuppressants administration in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a Bayesian network meta-analysis	N = 25	Placebo
Kong et al. (2021)(43)	Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials	N = 7	Placebo
Luitel et al. (2022)(44)	Efficacy of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica: An updated systematic review with meta-analysis	N = 36	Placebo
Velasco et al. (2021)(45)	Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature.	N = 13	Placebo
Xu et al. (2022)(46)	Efficacy and safety of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: A survival meta-analysis of randomized controlled trials	N = 14	Placebo
Xue et al. (2020)(47)	Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials	N = 7	Placebo

Elaboração própria do autor

5.2.2. SakuraStar

Ensaio clínico randomizado de fase III, multicêntrico (EUA, Bulgária, Canadá, Croácia, Geórgia, Itália, Coreia, Malásia, Filipinas, Polônia, Porto Rico, Romênia, Taiwan, Turquia e Ucrânia), duplo-cego e controlado por placebo que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de satralizumabe em monoterapia em pacientes adultos com DENMO que não receberam nenhuma outra terapia imunossupressora. O período duplo-cego do estudo foi seguido por um período de extensão aberto (40).

Foram incluídos pacientes entre 18-74 anos com NMO, tanto pacientes com AQP4-IgG positivo quanto negativo segundo o critério de Wingerchuk de 2006, ou com DENMO AQP4-IgG soropositivo com um evento único ou eventos recorrentes de mielite longitudinalmente extensa (≥ 3 lesões do segmento vertebral da medula espinhal por RM) ou neurite óptica. Os pacientes deveriam apresentar pelo menos 1 surto documentado nos 12 meses anteriores ao *screening*, além de um escore EDSS $\leq 6,5$. Foram excluídos pacientes com surtos/ataques ocorridos durante os 30 dias ou menos em relação à linha de base, pacientes previamente tratados com qualquer agente tendo como alvo a via da IL-6, alentuzumabe, irradiação total do corpo, ou transplante de medula óssea a qualquer momento, uso de tratamento modificador da doença para EM até seis meses antes da linha de base, ou uso de agentes anti-CD4, cladribina, ciclofosfamida, ou mitoxantrona em até dois anos antes da linha de base, ou tratamento com qualquer medicamento em investigação dentro dos três meses anteriores à linha de base.

Os pacientes foram randomizados em 2:1 para receber satralizumabe 120 mg ou placebo por via subcutânea. O uso de imunossuppressores (como azatioprina, micofenolato de mofetila) foi proibido durante o estudo. Corticosteróides e imunoglobulina foram permitidos apenas como terapia de resgate.

Desfecho primário do estudo:

- Tempo até o primeiro surto/ataque definido por protocolo na fase duplo-cega.

Desfechos secundários do estudo (medidos no baseline e semana 24):

- Escala Visual Analógica (EVA) para dor;
- Avaliação do escore FACIT-F (escala para medir fadiga).

Desfechos secundários pré-definidos adicionais (baseline e até semana 216):

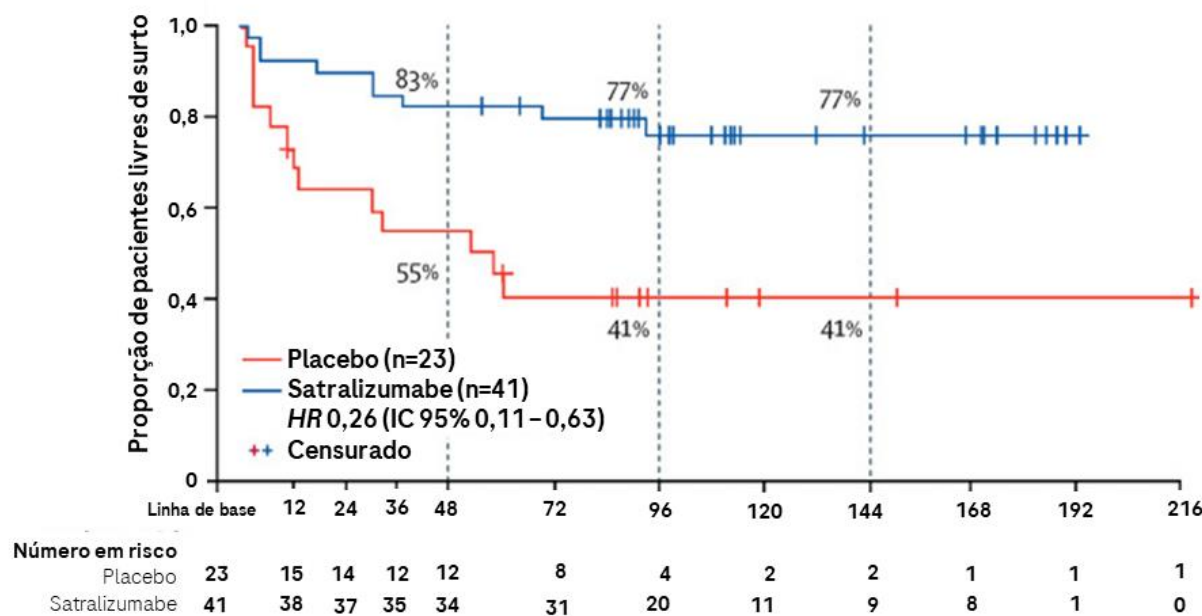
- Proporção de pacientes livres de surtos/ataques;
- Taxa anualizada de surtos;
- Variação do SF-36 (pesquisa utilizada para determinar saúde física e bem estar);
- EQ-5D (questionário para o participante medindo 5 dimensões de mobilidade, auto-cuidado, dor/desconforto e ansiedade/depressão);
- T25W - timed 25-foot walk speed (mede a habilidade de caminhar em tempo na distância de 25 pés);
- Escala Rankin modificada (mede o grau de incapacidade dos participantes com dano neurológico);
- Zarit Burden Interview (mede o fardo no cuidador);
- Escore EDSS (escala para medir incapacidade);
- Acuidade visual (mede a acuidade visual via tabela de Snellen);
- Acuidade visual baixo contraste (mede a função visual via tabela de Sloan);
- Desfechos de segurança (eventos adversos, eventos adversos sérios);

Ao todo, 95 pacientes foram randomizados para satralizumabe (n=63) ou placebo (n=32). O período duplo-cego de tratamento terminou conforme o planejado, 1,5 anos após a randomização do último paciente recrutado. O histórico da doença e as características de base foram bem balanceadas entre os grupos. A mediana de duração do período duplo-cego foi de 92,3 semanas (variação de 0 a 202 semanas) no grupo satralizumabe e 54,6 semanas (2 a 216 semanas) no grupo placebo. A mediana de duração do tratamento para todos os pacientes que receberam satralizumabe na fase duplo-cega e no período de extensão foi de 95,9 semanas (5 a 206 semanas).

De acordo com os resultados no grupo com AQP4-IgG soropositivo satralizumabe em monoterapia

reduziu o risco de surto/ataque em 74% (HR: 0,26 [IC 95%: 0,11 a 0,63]) em relação ao grupo placebo. A porcentagem de pacientes livres de surtos em 48 semanas foi de 83% em 96 e 144 semanas estes valores foram de 77%, representado na figura abaixo.

Figura 3. Tempo até o primeiro surto definido por protocolo durante o período duplo-cego na população AQP4-IgG + do estudo



As linhas tracejadas indicam as semanas 48, 96 e 144 onde são representadas as porcentagens de pacientes em cada grupo livres de surto. Abreviações: HR: hazard ratio, CI: intervalo de confiança.

Adaptado de Traboulsee et al., 2019 (40).

Pacientes tratados com placebo apresentaram um menor tempo até o surto e uma maior taxa de descontinuação quando comparado aos pacientes tratados com satralizumabe.

A avaliação dos desfechos secundários chave indicaram que a variação média para o escore da EVA para dor não diferiu significativamente entre os grupos (diferença entre os grupos para a variação média do escore: 3,21; -50,9 a 11,52; $p=0,44$). Para FACIT-F, a diferença entre os grupos para a variação média do escore foi de 2,11 (-1,01 a 5,22; Tabela 30). Os resultados para os demais desfechos secundários encontram-se no ANEXO 3 – Estudos excluídos.

A avaliação da segurança indicou que 92% dos pacientes do grupo satralizumabe e 75% do grupo placebo apresentaram EA em qualquer grau (Tabela 8). A taxa de EA graves foi similar entre os dois grupos. Um paciente de cada grupo descontinuou o tratamento em estudo devido a EA.

Os EA mais comumente reportados foram infecção do trato urinário e infecção do trato respiratório superior. Destaca-se que a maioria dos eventos foram de intensidade leve a moderada. Satralizumabe apresentou uma maior taxa de EA graves quando comparado ao placebo, porém a maior parte deles (73%) foram considerados como não relacionados ao tratamento em estudo (Tabela 8).

A taxa global de infecções e infecções graves foi similar entre os grupos, o mesmo foi observado para as taxas de reações relacionadas à injeção. Até o momento da análise dos dados, não foram reportados óbitos ou reações anafiláticas, incluindo também o período de extensão aberto.

Tabela 8. Eventos adversos no período duplo-cego do estudo (população de segurança)

Evento	Grupo satralizumabe (N=63; 115,2 pacientes-ano)		Grupo placebo (N=32; 40,6 pacientes-ano)	
	Número de pacientes	Eventos por 100 pacientes-ano	Número de pacientes	Eventos por 100 pacientes-ano (IC 95%)
EA	58 (92%)	473,9 (435,0 a 515,4)	24 (75%)	495,2 (429,1 a 568,6)
EA grave	12 (19%)	17,4 (10,6 a 26,8)	5 (16%)	14,8 (5,4 a 32,2)
EA severo	17 (27%)	32,1 (22,6 a 44,3)	2 (6%)	9,9 (2,7 a 25,2)
Morte	0	0 (NA a 3,2)	0	0 (NA a 9,1)

Dados são n (%), exceto quando especificado. NA: não avaliável; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso.

Adaptado de Traboulsee et al., 2019 (40).

O estudo conclui que o uso de satralizumabe em monoterapia reduziu significativamente a taxa de surto/ataque quando comparado ao placebo. Com relação ao perfil de segurança, o uso de satralizumabe foi considerado bem tolerado.

5.2.3. SakuraSky

Estudo clínico randomizado de fase III, duplo-cego, multicêntrico (incluindo EUA, França, Alemanha, Hungria, Itália, Japão, Polônia, Espanha, Taiwan, Ucrânia e Reino Unido) controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de satralizumabe como terapia adicional ao tratamento padrão com dose estável (terapia imunossupressora: corticoide oral, azatioprina, micofenolato de mofetila) para pacientes adultos e adolescentes com DENMO (39).

Os critérios de inclusão do estudo foram idade ≥ 12 anos, com DENMO com AQP4-IgG soropositivo ou soronegativo de acordo com o Wingerchuk de 2006 e 2007, com no mínimo duas recaídas há pelo menos um ano antes do ingresso ao estudo, terem uma pontuação de 0 a 6,5 na *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Além disso, os pacientes não poderiam ter realizado tratamento anterior com medicamentos que

agem na via da IL-6, ecilizumabe, irradiação corporal total, transplante de medula óssea ou tratamento da doença de EM a pelo menos 6 meses antes de entrar no estudo e terem feito uso de de agentes anti-CD4 dentro de 2 anos antes do início do estudo.

Desfecho primário do estudo:

- Tempo até o primeiro surto/ataque definido por protocolo na fase duplo-cega.

Desfechos secundários do estudo (medidos no baseline e semana 24):

- Escala Visual Analógica (EVA¹) para dor;
- Avaliação do escore *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F²) (escala para medir fadiga).

Desfechos secundários pré-definidos adicionais (baseline e até semana 216):

- Proporção de pacientes livres de surtos/ataques;
- Taxa anualizada de surtos (ARR);
- Variação do SF-36 (pesquisa utilizada para determinar saúde física e bem estar);
- EQ-5D⁴ (questionário para o participante medindo 5 dimensões de mobilidade, auto-cuidado, dor/desconforto e ansiedade/depressão);
- T25W - timed 25-foot walk speed (mede a habilidade de caminhar em tempo na distância de 25 pés);
- Rankin modificada³ (mede o grau de incapacidade dos participantes com dano neurológico);
- *Zarit Burden Interview*⁴ (mede o fardo no cuidador);
- Escore EDSS (escala para medir incapacidade);
- Acuidade visual (mede a acuidade visual via tabela de Snellen);
- Desfechos de segurança (eventos adversos, eventos adversos sérios).

Ao todo, 83 pacientes foram randomizados para tratamento com satralizumabe 120 mg (n=41) ou placebo (n=42), administrado por via subcutânea nas semanas 0, 2 e 4 e depois a cada 4 semanas. As características dos pacientes na linha de base foram similares entre os grupos. A mediana de duração do

¹ EVA: escala variando de 0 a 100, com maiores escores indicando maior dor.

² FACIT-F: escala variando de 0 a 52, com menores escores indicando maior fadiga.

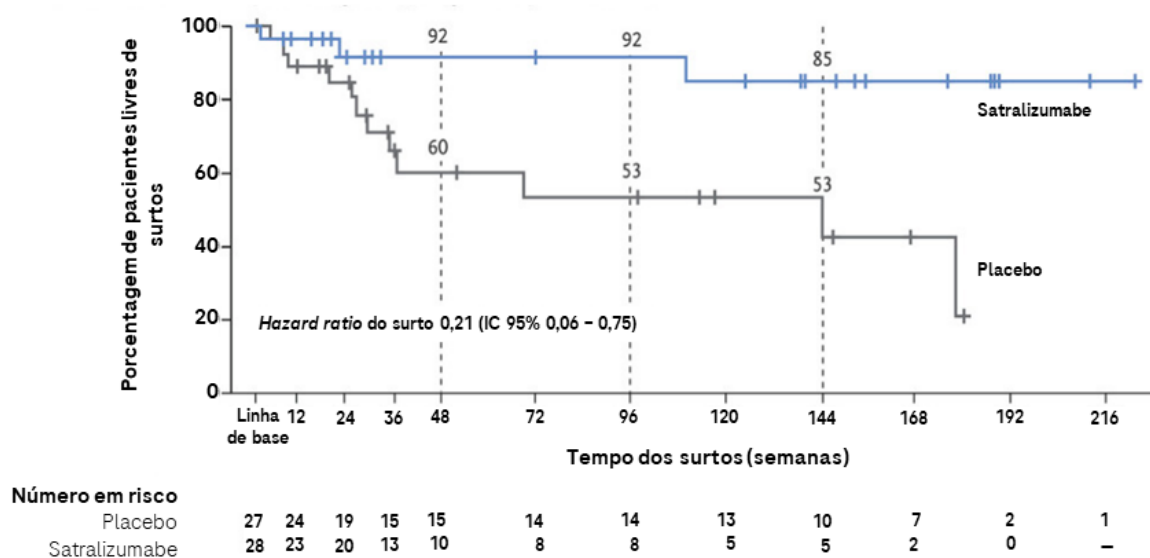
³ Rankin modificada: escala variando de 0 (nenhum sintoma) a 6 (morte).

⁴ *Zarit Burden Interview*: uma avaliação realizada pelo cuidador do paciente (caso houver) variando de 0 (nenhum fardo) a 88 (fardo grave), com maiores escores indicando maior fardo para os cuidadores.

tratamento durante a fase duplo-cega foi de 107,4 semanas (variação de 2 a 224) no grupo satralizumabe e de 32,5 semanas (variação de 0 a 180) no grupo placebo. A mediana de duração do tratamento entre todos os pacientes que receberam satralizumabe na fase duplo-cega e no período de extensão foi de 143,1 semanas (variação de 15 a 224).

Satralizumabe demonstrou uma redução de risco de surto de 79% (HR: 0,21 [IC 95%: 0,06 a 0,75]) em relação ao grupo placebo, no subgrupo AQP-4 IgG soropositivo. A porcentagem de pacientes livres de surtos em 48 semanas foi de 92% no grupo satralizumabe e 60% no grupo placebo, e em 96 semanas estes valores foram de 92% e 53%, e na semana 144 os valores foram 85% e 53%, respectivamente (Figura 4).

Figura 4. Tempo até o primeiro surto definido por protocolo durante o período duplo-cego na população AQP4-IgG +



As linhas tracejadas indicam as semanas 48, 96 e 144 onde são representadas as porcentagens de pacientes em cada grupo livres de surto. Abreviações: HR: hazard ratio, CI: intervalo de confiança.

Adaptado de Yamamura et al., 2019 (39).

A diferença média ajustada entre os grupos no escore EVA para dor na semana 24 em relação à linha de base não foi estatisticamente significativa (diferença entre os grupos de 4,08; IC 95%: -8,44 a 16,61; $p=0,52$). Dessa forma, os desfechos subsequentes na hierarquia foram apresentados como estimativas pontuais e apenas com os ICs. A diferença entre os grupos quanto à variação média no escore FACIT-F na semana 24 em relação ao *baseline* foi de -3,10 (IC 95%: -8,38 a 2,18).

O tempo de exposição aos agentes do estudo diferiu entre os dois grupos no período duplo-cego devido ao menor tempo até o surto e maior número de descontinuações no grupo placebo comparado ao

grupo satralizumabe. O tempo médio de tratamento ($\pm$ desvio padrão [DP]) no período duplo-cego foi de 94,1 $\pm$ 72,6 semanas no grupo satralizumabe e 66,0 $\pm$ 61,4 semanas no grupo placebo.

No período duplo-cego, 37 pacientes (90%) no grupo satralizumabe e 40 (95%) no grupo placebo apresentaram pelo menos um EA (Tabela 9). No geral, os números de eventos por 100 pacientes-ano, incluindo EA graves, infecções e infecções graves foram similares entre pacientes tratados com satralizumabe e aqueles que receberam placebo. Não ocorreram mortes ou reações anafiláticas em ambos os grupos durante o período duplo-cego ou durante uma média de 126 semanas de terapia com satralizumabe. Reações relacionadas à injeção foram mais frequentes no grupo satralizumabe do que no grupo placebo, e nenhum paciente descontinuou o tratamento devido a estas reações. O perfil de segurança foi considerado similar entre pacientes adolescentes e adultos.

Tabela 9. Eventos adversos no período duplo-cego do estudo (população de segurança)

Evento	Grupo satralizumabe (N=41)		Grupo placebo (N=42)	
	Pacientes N (%)	Eventos (IC 95%) N/pacientes-ano	Pacientes N (%)	Eventos (IC 95%) N/pacientes-ano
EA	37 (90)	485,2 (437,7 a 536,5)	40 (95)	514,3 (458,2 a 575,2)
EA grave	7 (17)	11,5 (5,2 a 21,8)	9 (21)	20,2 (10,4 a 35,2)
Morte	0	0	0	0
Infecção	28 (68)	132,5 (108,2 a 160,5)	26 (62)	149,6 (120,1 a 184,1)
Infecção grave	2 (5)	2,6 (0,3 a 9,2)	3 (7)	5,0 (1,0 a 14,7)
Reação relacionada a injeção	5 (12)	21,7 (12,6 a 34,7)	2 (5)	3,4 (0,4 a 12,1)
Reação anafilática	0	0	0	0
Neoplasia[‡]	3 (7)	3,8 (0,8 a 11,2)	3 (7)	5,0 (1,0 a 14,7)

*: A população de segurança incluiu pacientes que receberam pelo menos uma dose de satralizumabe ou placebo. ‡: Neoplasia benigna da glândula tireóide, adenoma de cólon, e leiomioma uterino ocorreram em um paciente cada no grupo satralizumabe. Câncer de mama, hepático, e lipoma ocorreram em um paciente cada no grupo placebo. Abreviações: IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso.

Adaptado de Yamamura et al., 2019 (39).

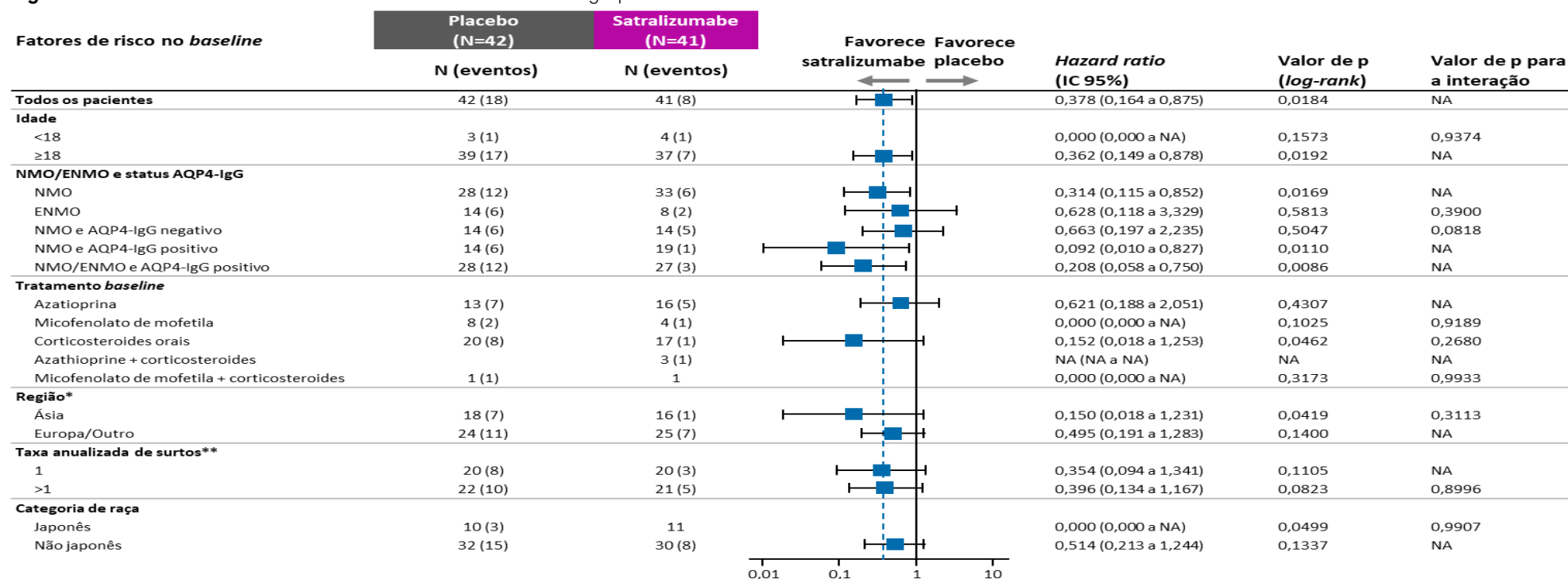
O total de três pacientes (7%) no grupo satralizumabe e dez (24%) no grupo placebo descontinuaram o medicamento de estudo durante o período duplo-cego.

O estudo concluiu que satralizumabe como terapia adicional ao tratamento com imunossuppressores padrão foi capaz de reduzir significativamente o risco de surtos/ataques da doença quando em comparação com placebo, além de apresentar um perfil de segurança favorável.

Em geral, o benefício observado no tratamento com satralizumabe foi consistente e se manteve

em todos os subgrupos analisados (Figura 5).

Figura 5. Benefício do tratamento com satralizumabe entre os subgrupos



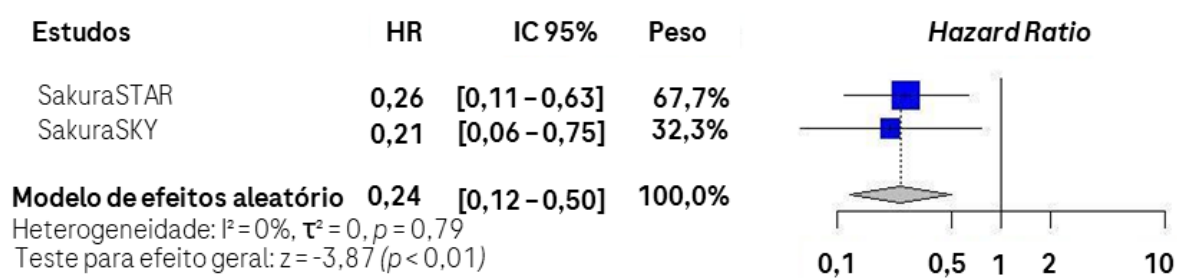
Modelo estratificado pela taxa anualizada de surtos (1 *versus* >1) e região geográfica (Ásia, Europa/Outro); *: Estratificado por região geográfica apenas; **: Estratificado pela taxa anualizada de surtos apenas. AQP4-IgG: imunoglobulina G contra aquaporina 4; NA: não avaliável.

Adaptado de Yamamura *et al.*, 2019 (39)

5.2.4. Metanálise para o subgrupo de pacientes AQP4+

Foi realizada metanálise para os resultados do desfecho incidência de recaídas definidas pelo protocolo de cada estudo (SakuraSky e SakuraStar) para o subgrupo soropositivo para AQP4-IgG. A análise de subgrupo pelo status sorológico de AQP4-IgG sugere que o satralizumabe reduziu significativamente o risco de recidiva em pacientes soropositivos para AQP4-IgG (RR=0,24; IC 95%: 0,12-0,50 $p=0,0004$) em comparação ao placebo.

Figura 6. Metanálise dos dados dos ECR para subgrupo



Elaboração própria do autor.

5.2.5. Revisões Sistemáticas

A seguir, descrevemos os métodos, resultados seguindo nossa comparação PICO e as conclusões dos autores das revisões sistemáticas incluídas.

Tabela 10. Metanálises a respeito do satralizumabe no tratamento da DENMO

Publicação	Métodos	Resultados e conclusão
Yin et al. (2023)(42)	Revisão sistemática com metanálise. Desfecho principal: taxa de recaída anual e EDSS. Tratamentos analisados: inebilizumabe, eculizumabe e satralizumabe. Comparador: Placebo	Em termos de resultados de eficácia, satralizumabe (<i>Odds ratio</i> - OR 0,38, IC 95% 0,20 a 0,73, I^2 0, $p < 0,01$, evidência de certeza moderada) reduziu de forma mais eficaz a taxa de recaída anual do que placebo. Na análise de subgrupo de soropositivos, satralizumabe foi associado a taxas de recorrência mais baixas do que placebo (OR 0,35, IC 95% 0,19 a 0,63, I^2 0, $p = 0,0004$).
Kong et al. (2021)(43)	Revisão sistemática com metanálise, considerando os status de AQP4-Ac dos pacientes, com <i>random-effects model</i> para lidar com a heterogeneidade dos estudos clínicos. Desfecho principal: hazard ratio para reincidências. Tratamentos analisados: inebilizumabe, eculizumabe e satralizumabe. Comparador: Placebo	A análise agrupada dos estudos avaliando satralizumabe <i>versus</i> placebo mostrou resultado de HR = 0,42 (IC 95%: 0,25–0,72, $p = 0,001$; $I^2 = 0,0\%$, p heterogeneidade = 0,761). A análise de subgrupo para pacientes soropositivos e negativos para AQP4-IgG indicou uma associação positiva entre tratamento e resultado favorável nos pacientes com DENMO soropositivo para AQP4-IgG (HR = 0,24, IC 95%: 0,12–0,50, $p < 0,001$; $I^2 = 0,0\%$, heterogeneidade $p = 0,785$), enquanto a associação com DENMO soronegativo para AQP4-IgG não foi significativa (HR = 0,85, IC 95%: 0,34–2,12, $p = 0,719$; $I^2 = 0,0\%$, heterogeneidade $p = 0,529$).
Luitel et al. (2022)(44)	Revisão sistemática com metanálise, considerando os status de AQP4-Ac dos pacientes, com <i>random-effects model</i> para lidar com a heterogeneidade dos estudos clínicos. Desfecho principal: Taxa de recidivas anuais e EDSS. Tratamentos analisados: inebilizumabe, eculizumabe e satralizumabe.	O satralizumabe demonstrou redução geral de risco de recaída de 55% (HR 0,45; IC 95% 0,23–0,89; $p=0,018$) em monoterapia e 62% (HR 0,38; IC 95% 0,16–0,88; $p=0,0184$) em combinação com imunossupressores <i>versus</i> placebo. A redução é maior em pacientes soropositivos AQP4-IgG, sendo de 74% em monoterapia e 79% em combinação. A taxa de recidiva anuais dos pacientes assim como o

Publicação	Métodos	Resultados e conclusão
	Comparador: Placebo	risco de recaída apresentou uma redução significativa de 1,4 para 0,17 em pacientes tratados com monoterapia e 1,5 para 0,41 em pacientes tratados em combinação.
Velasco et al. (2021)(45)	Revisão sistemática com metanálise. Desfecho principal: Taxa de recidivas anuais e EDSS. Tratamentos analisados: eculizumabe e satralizumabe. Comparador: Placebo	O satralizumabe em monoterapia ou combinado com imunossuppressores demonstrou uma maior redução na taxa de recaídas anuais e apresentou menores alterações na pontuação da EDSS quando comparado com o placebo.
Xu et al. (2022) (46)	Revisão sistemática com metanálise, considerando os status de AQP4-Ac dos pacientes, com <i>random-effects model</i> para lidar com a heterogeneidade dos estudos clínicos. Desfecho principal: Taxa anual de recaída. Tratamentos analisados: inebilizumabe, eculizumabe e satralizumabe. Comparador: Placebo	Os pacientes que foram tratados com anticorpos monoclonais apresentaram uma maior redução na taxa de recaída do que no braço controle com placebo (HR 0,24; IC 95% 0,14 - 0,40; p<0,00001). Os pacientes soropositivos AQP4-IgG também apresentaram maiores reduções na taxa (HR 0,18; IC 95% 0,11 - 0,29; p<0,00001).
Xue et al. (2022)(47)	Revisão sistemática com metanálise, considerando os status de AQP4-Ac dos pacientes, com <i>random-effects model</i> para lidar com a heterogeneidade dos estudos clínicos. Desfecho principal: Taxa anual de recaída. Tratamentos analisados: inebilizumabe, eculizumabe e satralizumabe. Comparador: Placebo	A redução média da taxa de recaída anuais no grupo de anticorpo monoclonal foi de 0,27 (P<0,0001; IC 95%, -0,36 a -0,18). E os pacientes desse grupo tiveram menor risco de recaída em comparação com grupo placebo (RR 0,25; IC 95% 0,12 - 0,52; P=0,0003). Os eventos adversos não apresentaram diferença estatística entre os grupos.

Abreviações: HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de confiança;

Elaboração própria do autor.

5.2.6. Evidência Adicional

O estudo SakuraMoon, conduzido por Kleiter *et al.* (2023) (41), reporta os dados da extensão (*open label*) dos estudos SakuraSky e SakuraStar, totalizando 8,9 anos de estudos.

Desta forma o estudo SakuraMoon é um estudo de extensão, multicêntrico, aberto, sem braço comparador e não randomizado, que tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança da continuidade do uso de satralizumabe nos pacientes participantes dos estudos SakuraStar e SakuraSky AQP4-IgG soropositivo. Os critérios de inclusão foram os mesmos descritos nas seções anteriores.

Desfecho primário do estudo (até 39 meses):

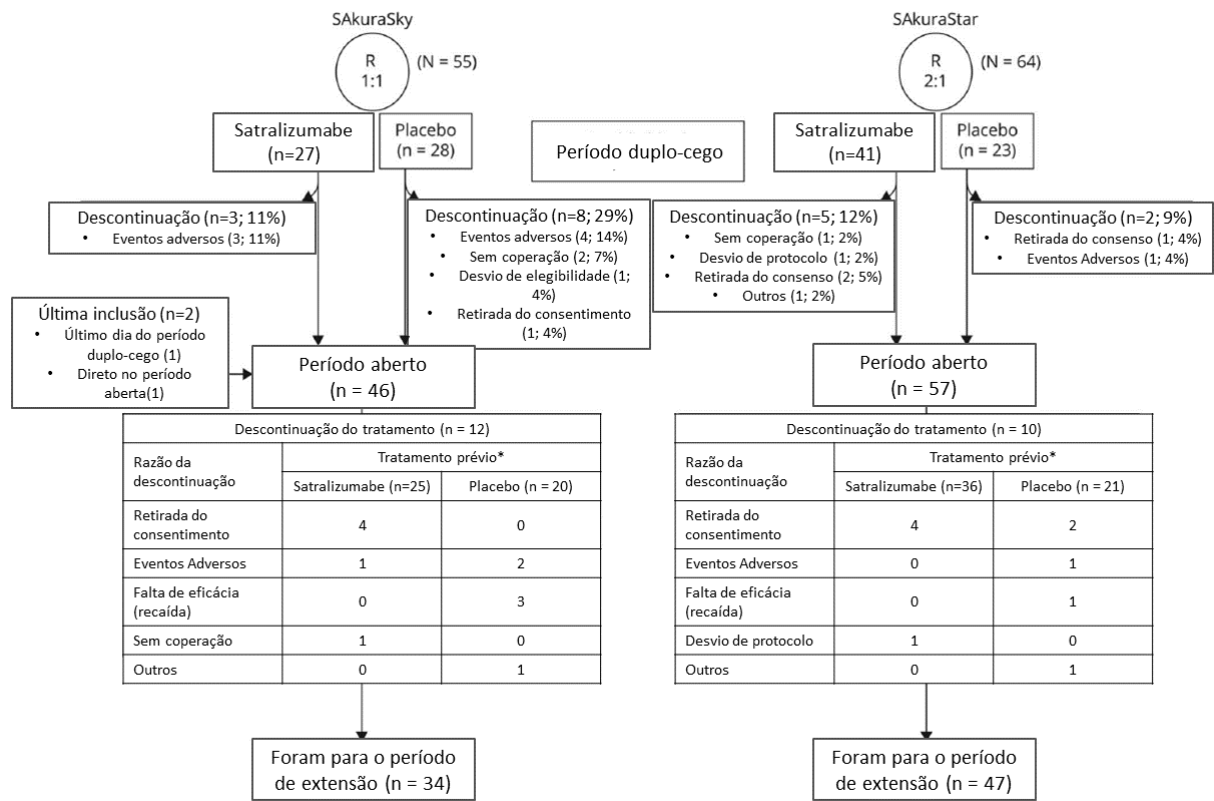
- Porcentagem de pacientes com eventos adversos, eventos adversos de interesse especial, eventos adversos sérios.

Desfechos secundários do estudo (até 39 meses):

- Tempo até o primeiro surto/ataque;
- Escala Columbia-Suicide Severity - C-SSRS (escala para medir suicídio);
- Porcentagem de pacientes com infecções sérias e hepatotoxicidade;
- Porcentagem de pacientes livre de recaída;
- Taxa anualizada de surtos (ARR);
- Mudança na escala de escore EDSS (escala para medir incapacidade);
- Tempo para piora do EDSS;
- Porcentagem de pacientes sem piora no EDSS;
- Mudança na acuidade visual (mede a acuidade visual via tabela de Snellen);
- Concentração de interleucina-6 no sangue.

Conforme apresentado na Figura 7 foram incluídos no estudo 55 pacientes do SakuraSky e 64 do SakuraStar. Ao longo do estudo 12 pacientes do SakuraSky e 10 do SakuraStar descontinuaram do estudo SakuraMoon, como mostrado na Figura 7. A maioria dos pacientes incluídos no estudo eram do sexo feminino, sendo 100% do SakuraSky e 82% do SakuraStar.

Figura 7. Fluxograma de pacientes soropositivos para AQP4-IgG nos estudos Sakura



Adaptado de Kleiter *et al.*, 2023 (41)

A duração mediana de exposição ao satralizumabe foi de 4,4 (0,1 - 7,0) anos no SakuraSky e 4,0 (0,1 - 6,0) anos no SakuraStar. No geral, 111 pacientes AQP4-IgG+ receberam ≥ 1 dose de satralizumabe entre o período duplo-cego e/ou período aberto e foram incluídos no período total de tratamento com satralizumabe.

Tabela 11. Desfechos avaliados do SakuraSky e do SakuraStar e na extensão

Desfechos	SakuraSky (n=49)	SakuraStar (n=62)
Recaídas definido por protocolo		
Pacientes com ≥1 recaída	12 (24%)	17 (27%)
Número de eventos	24	19
Sem recaídas até 96 semanas (IC 95%)	85% (71 - 92%)	77% (64 - 86%)
Sem recaídas até 192 semanas (IC 95%)	71% (55 - 83%)	73% (59 - 83%)
Número de pacientes com recaídas		
1	6	16
2	3	0
3	1	1
4	1	0
5	1	0
Recaídas graves		
Pacientes com ≥1 recaída	3 (6%)	6 (10%)
Número de eventos	8	6
Sem recaídas sérias até a 96 semana (IC 95%)	100% (100 - 100%)	92% (81 - 96%)
Sem recaídas sérias até a 192 semana (IC 95%)	91% (75 - 97%)	90% (78 - 95%)
Número de pacientes com recaídas		
1	1	6
2	0	0
3	1	0
4	1	0
Piora sustentada do EDSS		
Pacientes com ≥1 recaída	5 (10%)	7 (11%)
Sem eventos até a 96 semana (IC 95%)	93% (80 - 98%)	95% (85 - 98%)
Sem eventos até a 192 semana (IC 95%)	90% (75 - 96%)	86% (73 - 93%)
Taxa de recaída anual ajustada (IC 95%)		
Taxa global de recaída anual	0,12 (0,08 - 0,18)	0,08 (0,05 - 0,13)
Ano 1	0,20 (0,09 - 0,44) [n=49]	0,15 (0,08 - 0,27) [n=62]
Ano 2	0,05 (0,01 - 0,19) [n=43]	0,13 (0,06-0,28) [n=59]
Ano 3	0,08 (0,02 - 0,34) [n=41]	0,02 (0,00 - 0,15) [n=54]
Ano 4	0,19a [n=32]	0,02 (0,00 - 0,18) [n=42]
Ano 5	0,08a [n=32]	0,05a [n=33]
Ano 6	0,1a [n=23]	0,00a [n=16]
Uso de terapia de resgate		
Pacientes que receberam terapia de resgate	20 (41%)	19 (31%)

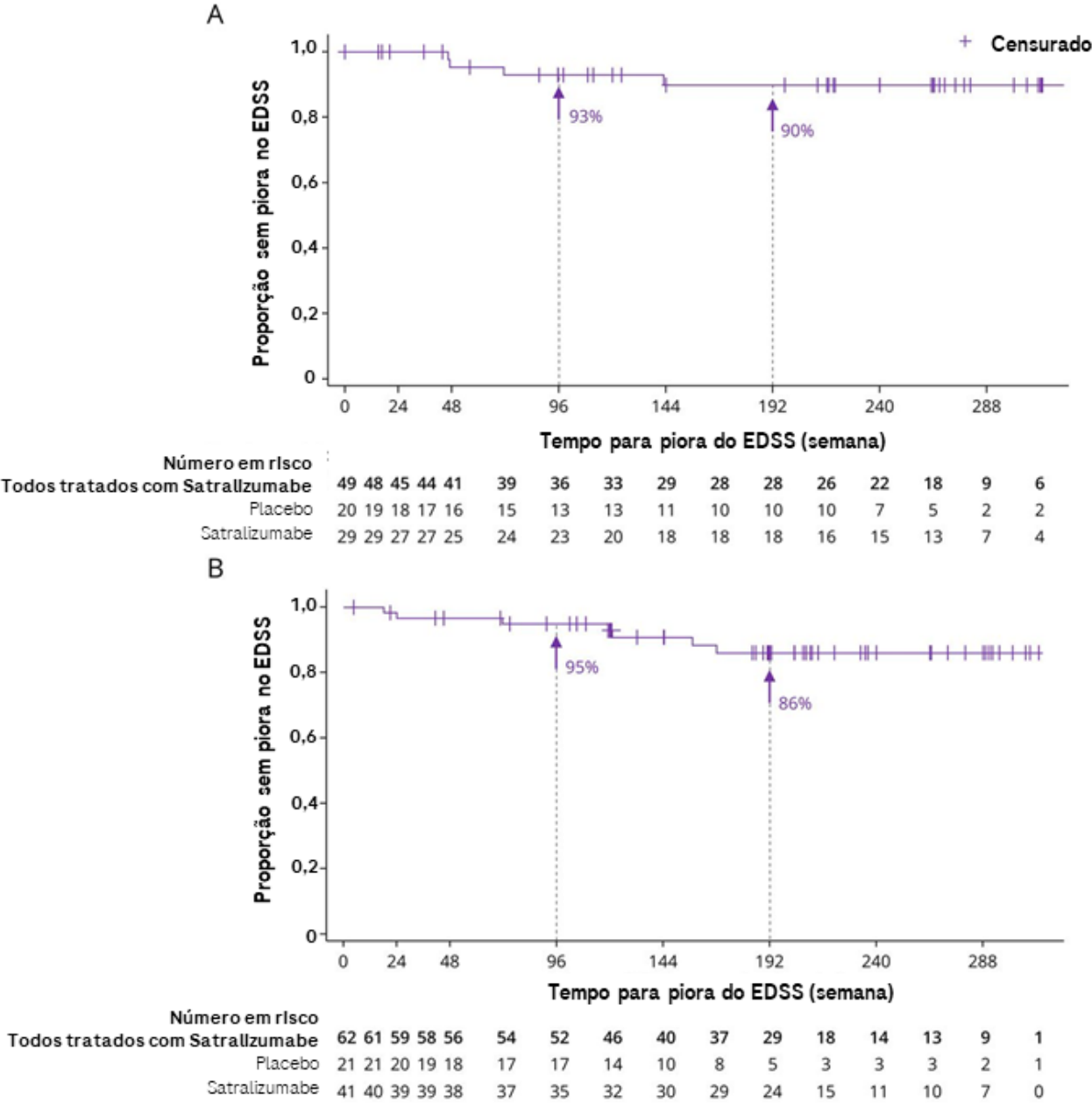
Adaptado de Kleiter *et al.*, 2023.(41)

A proporção estimada dos pacientes que ficaram livres de recaída e a taxa de recaída anual foram semelhantes entre os estudos, e quando observado longitudinalmente, estas taxas se mantêm constantes durante todo o tratamento com satralizumabe.

Um dos objetivos principais do tratamento de manutenção na DENMO é minimizar o acúmulo da incapacidade através das recaídas. Durante o estudo, 90% (75 - 96%) dos pacientes do SakuraSky e 86% (73 - 93%) do SakuraStar tratados com satralizumabe mantiveram a pontuação da EDSS ao final da 192ª semana.

Essa análise explora a eficácia a longo-prazo do satralizumabe nos pacientes AQP4-IgG+ demonstrando a redução significativa do risco de recaída, aliado ao fato do efeito protetivo observado ao longo do tempo.

Figura 8. Análise do tempo para piora sustentada do edss no período total de tratamento com satralizumabe (a) SakuraSky e (b) SakuraStar. (Kaplan-Meier)



Abreviações: EDSS: escala de status de incapacidade; PBO: placebo; SAT: satralizumabe

Adaptado de Kleiter *et al.*, 2023.(41)

Os resultados de segurança a longo prazo descritos por Yamamura *et al.* 2021 (48), analisaram os dados de segurança dos pacientes AQP4-IgG+ tratados com satralizumabe nos estudos SakuraSky e SakuraStar. No estudo foram incluídos 111 pacientes dos dois estudos Sakura. A análise a longo prazo se

mostrou compatível com os resultados dos estudos pivotais, como mostrado na tabela abaixo, demonstrando que os pacientes tratados com satralizumabe apresentaram em sua maioria EA leves ou moderados.

Tabela 12. Resultados de segurança a longo prazo de satralizumabe

	SAkuraSky (satralizumabe com IST - população AQP4-IgG+, n=49; PA = 203,9)		SAkuraStar (satralizumabe monoterapia - população AQP4-IgG+, n=62; PA = 236,2)	
	Pacientes, n (%)	EA por 100 PA (IC 95%)	Pacientes, n (%)	EA por 100 PA (IC 95%)
Todos EAs	48 (98,0)	400,7 (373,7–429,1)	62 (100)	324,8 (302,2–348,6)
Eventos Adversos				
Sérios	19 (38,8)	14,2 (9,5–20,4)	13 (21,0)	10,6 (6,9–15,6)
Severos	11 (22,4)	7,4 (4,1–12,1)	16 (25,8)	14,4 (10,0–20,1)
Que levaram a descontinuação	4 (8,2)	2,5 (0,8–5,7)	0	0 (NE–1,6)
Fatal	0	0 (NE–1,8)	0	0 (NE–1,6)
Infecções	42 (85,7)	134,9 (119,4–151,8)	38 (61,3)	74,1 (63,5–85,9)
Infecções sérias	6 (12,2)	2,9 (1,1–6,4)	5 (8,1)	2,1 (0,7–4,9)
Infecções relacionadas à administração	5 (10,2)	8,8 (5,2–14,0)	6 (9,7)	5,5 (2,9–9,4)

Abreviações: IST: terapia com imunossupressor; PA: Paciente-ano; AQP4-IgG+: Aquaporina-4 anticorpos positivos; EA: Eventos adversos; NE: Não estimável.

Adaptado de Yamamura *et al.* 2021 (48).

O último *follow up* com data de corte de dados em 31 de janeiro de 2023, apresentado no congresso Americano da Academia Americana de Neurologia em 2024, demonstrou a eficácia sustentada ao longo de nove anos de acompanhamento. A média de exposição ao tratamento com satralizumabe foi de 5,9 (0,1–8,9) anos com seguimento no SakuraMoon. A taxa anualizada de recaída (ARR) foi de 0,08 (0,06–0,10), onde a ARR não aumentou com os anos adicionais de exposição (49). Na semana 288 (5,5 anos), 72% dos pacientes tratados com satralizumabe estavam livres de surtos/recaídas, 91% estavam livres de surtos/recaídas graves, e 83% não tiveram piora no estado da Escala Expandida do EDSS sustentado. Em relação ao perfil de segurança, o *follow up* apresentou uma segurança sustentada ao tratamento a longo prazo, com o mesmo perfil observado durante o período duplo-cego dos estudos pivotais, sem sinal de novos achados desta revisão (50).

5.2.7. Avaliação do risco de viés

De acordo com a avaliação da qualidade metodológica realizada com a ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoBs 2.0) para os desfechos avaliados nos estudos clínicos randomizados SakuraStar e SakuraSky, os estudos foram classificados como baixo risco de viés (Figura 9).

Figura 9. Avaliação de risco de viés segundo a ferramenta RoBs 2.0

		Risk of bias domains				
		D1	D2	D3	D4	D5
Study	1 - Recaída definida pelo protocolo					
	1 - Pontuação de dor VAS					
	1 - Pontuação de fadiga FACIT					
	1 - Taxa anualizada de recaída					
	2 - Recaída definida pelo protocolo					
	2 - Pontuação de dor VAS					
	2 - Pontuação de fadiga FACIT					
	2 - Taxa anualizada de recaída					
1 - SakuraStar 2 - SakuraSky		D1 Processo de randomização D2 Desvios das intervenções pretendidas D3 Dados ausentes do desfecho D4 Avaliação do desfecho D5 Descrição seletiva dos resultados				
		 Baixo risco  Sem informação				

Elaboração própria do autor.

A ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) foi utilizada para análise das revisões sistemáticas selecionadas e no geral os estudos foram classificados com qualidade metodológicas criticamente baixa, ou seja, as revisões possuem mais de uma falha crítica e não devem ser consideradas como confiável para fornecer uma avaliação precisa e abrangente resumo dos estudos disponíveis.

Todos os 16 itens, classificados em críticos ou não críticos foram avaliados de acordo critérios pré-especificados da ferramenta e respondidos com “Sim” em casos de resultado positivo, “Não” para casos em que não há informações disponíveis ou quando o avaliador julgar que não pode optar pelo benefício da dúvida, ou “Parcialmente Sim” quando é válido indicar adesão parcial ao domínio.

Tabela 13. Avaliação AMSTAR 2 das revisões sistemáticas

Publicação	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Classificação
Aungsumart et al. (2023)	S	S	S	PS	S	S	N	PS	S	N	S	S	N	N	N	S	Criticamente baixa
Yin et al. (2023)	S	N	S	S	PS	N	N	S	S	N	S	S	S	PS	S	S	Criticamente baixa
Kong et al. (2021)	S	N	S	S	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	SN	S	Criticamente baixa
Luitel et al. (2022)	S	N	S	S	S	S	N	S	PS	N	S	S	S	S	S	S	Criticamente baixa
Velasco et al. (2021)	S	S	S	PS	S	S	OS	S	S	S	-	-	S	S	S	S	Moderada
Xu et al. (2022)	S	S	S	S	S	N	N	S	S	N	S	S	N	N	N	S	Criticamente baixa
Xue et al. (2020)	S	S	S	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Criticamente baixa

Elaboração própria do autor

5.2.8. Qualidade geral da evidência

Com os resultados da avaliação do risco de viés fizemos a avaliação da certeza global da evidência, utilizamos o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE* (37) para o desfecho risco de surto extraído do SakuraStar (satralizumabe monoterapia vs. placebo) avaliando pacientes com NMO AQP4-IgG soropositivo e a certeza da evidência foi julgada como alta. E para os outros desfechos relevantes (população ITT) como moderada a alta, conforme apresentado na Tabela 14.

Tabela 14. Avaliação pela ferramenta GRADE

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Satralizumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Incidência de recaídas/ surtos do SakuraStar												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não gravea	nenhum	9/41 (22.0%)	13/23 (56.5%)	HR 0.26 (0.11 para 0.63)	371 menos por 1.000 (de 478 menos para 157 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Incidência de recaídas/ surtos do SakuraSky												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não gravea	nenhum	3/27 (11.1%)	12/28 (42.9%)	HR 0.21 (0.06 para 0.75)	318 menos por 1.000 (de 396 menos para 86 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Variação do escore EVA para dor do SakuraStar												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	gravea	nenhum	Satralizumabe (n=62): -2,74 (-11,20 a 5,73) Placebo (n=32): -5,95 (-15,55 a 3,65) Diferença 2,11 (-1,01 a 5,22)				⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Variação do escore EVA para dor do SakuraSky												
Variação do escore EVA para dor do SakuraSky	Variação do escore EVA para dor do SakuraSky	Variação do escore EVA para dor do SakuraSky	Variação do escore EVA para dor do SakuraSky	Variação do escore EVA para dor do SakuraSky	Variação do escore EVA para dor do SakuraSky	Variação do escore EVA para dor do SakuraSky	Variação do escore EVA para dor do SakuraSky	Variação do escore EVA para dor do SakuraSky	Variação do escore EVA para dor do SakuraSky	Variação do escore EVA para dor do SakuraSky	Variação do escore EVA para dor do SakuraSky	Variação do escore EVA para dor do SakuraSky
Variação do escore FACIT-F do SakuraStar												
1	ensaios	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	Satralizumabe (n=62): 5,71 (2,51 a 8,91)				⊕⊕⊕○	IMPORTANTE

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Satralizumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
	clínicos randomizados						Placebo (n=32): 3,60 (-0,01 a 7,22) Diferença 2,11 (-1,01 a 5,22)				Moderada	
Variação do escore FACIT-F do SakuraSky												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	Satralizumabe (n=41): 0,02 ± 2,00 Placebo (n=42): 3,12 ± 1,79 Diferença -3,10 (-8,38 a 2,18)				⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Taxa anualizada de surto do SakuraStar												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Satralizumabe (n=62): 0,17 (0,10 a 0,26) Placebo (n=32): 0,41 (0,24 a 0,67) Diferença 0,41 (0,21 a 0,79)				⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Taxa anualizada de surto do SakuraSky												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Satralizumabe (n=41): 0,11 (0,05 a 0,21) Placebo (n=42): 0,32 (0,19 a 0,51) Diferença 0,34 (0,15 a 0,77)				⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Abreviação: CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio ^aGrande intervalo de confiança.

Adaptado de GRADEpro (37).

6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

6.1. Análise de custo-utilidade

Apresentamos, nesta seção, a análise de custo-utilidade de satralizumabe em comparação com cuidados padrão, sem utilização de medicamento modificador da doença.

A análise apresentada é uma análise de custo-utilidade, ou seja, em que os desfechos são custos e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). O *guideline* CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) (51) e as Diretrizes do Ministério da Saúde (MS) para estudos de Avaliação Econômica (52) foram utilizados para realizar esta avaliação. As principais características do modelo são descritas no quadro abaixo.

Tabela 15. Características da análise de custo-utilidade

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade
População-alvo	Adultos e adolescentes a partir de 12 anos com doenças do espectro da neuromielite óptica (DENMO)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Cuidado padrão, sem medicamento modificador da doença
Horizonte temporal	50 anos (assume-se que seja o tempo de vida)
Taxa de desconto	5%
Desfecho de saúde	Anos de vida ajustados pela qualidade
Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Foram utilizados dados de utilidade obtidos nos centros de pesquisa do estudo SakuraStar
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de Markov, baseado na ocorrência de surtos
Pressupostos do modelo	Duração do ciclo: 4 semanas. Foi assumida a mesma taxa de mortalidade para ambos os braços, a depender do estado de saúde. As doses dos medicamentos foram calculadas com base nas bulas registradas na ANVISA. HR para ocorrência de surto, bem como taxa de surtos, obtidos a partir de estudo clínico randomizado.
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade univariada e probabilística

6.1.1. População Alvo

A população foi definida de acordo com a indicação pleiteada, conforme bula aprovada pela ANVISA de satralizumabe em monoterapia, para o tratamento de pacientes com DENMO AQP4+.

6.1.2. Horizonte temporal

O modelo tem horizonte temporal de tempo de 50 anos, divididos em ciclos de quatro semanas, o que assumimos ser equivalente ao tempo de vida, visto que os pacientes entram no modelo com 42,7 anos, idade média de linha de base do estudo SakuraStar (40). Assume-se que 75% dos pacientes são mulheres (53).

6.1.3. Perspectiva de análise

Modelo desenvolvido na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1.4. Intervenção

Satralizumabe em monoterapia, aplicação subcutânea a cada quatro semanas, após três injeções iniciais administradas a cada duas semanas.

6.1.5. Comparador

Cuidado padrão, sem medicamento modificador da doença, visto que não há tratamento incorporado para o tratamento da neuromielite óptica, e não existe PCDT para doença.

6.1.6. Desconto

De acordo com a recomendação da Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, tanto para custos quanto para parâmetros de efetividade, assume-se 5% de desconto.

6.1.7. Estrutura do modelo

Para realização da análise de custo-utilidade, foi desenvolvido um modelo de Markov em Microsoft Excel®. O modelo é baseado em análises para o tratamento da DENMO submetidas a duas agências de avaliação de tecnologias em saúde, *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH - Canadá) (54)

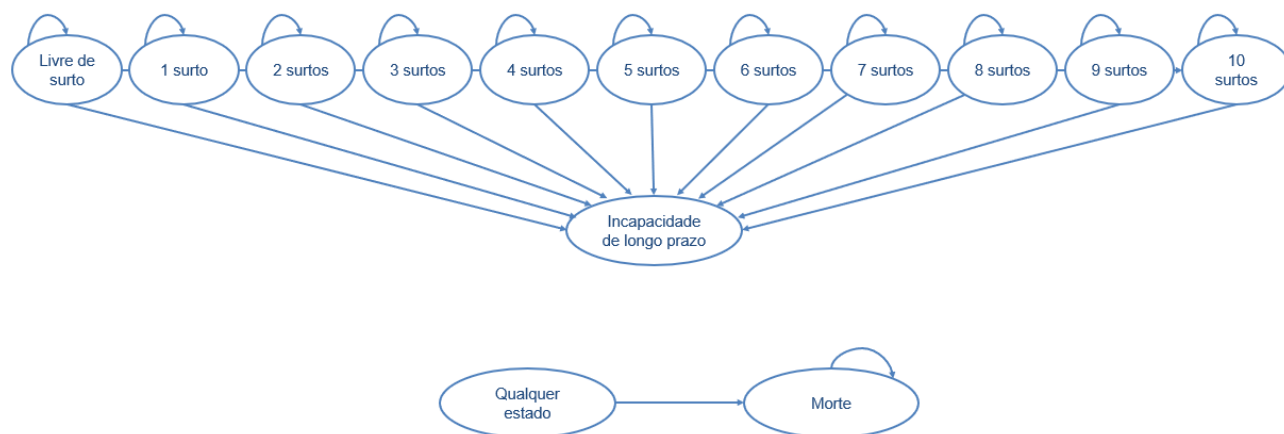
e *Haute Autorité de Santé* (HAS - França) (55).

Na primeira submissão, realizada à agência CADTH (54), foi adotado um modelo de custo-efetividade de 12 estados, baseados na ocorrência e acúmulo de surtos, que podem ou não progredir ao estado de incapacidade de longo prazo (Figura 10). Todos os pacientes ingressam no modelo livres de surtos. De acordo com os especialistas consultados pela empresa responsável pela submissão e pela agência, a premissa de ocorrência de até dez surtos durante o período de vida, antes da ocorrência de incapacidade permanente, foi considerada condizente com a história natural da doença. A relevância do acúmulo de surtos decorre do aumento da probabilidade de incapacidade permanente à medida que mais surtos ocorrem. No entanto, não foram encontradas referências que relataram diferentes probabilidades de incapacidade permanente para diferentes números de surtos. A única referência encontrada que relata esta correlação é um resumo submetido ao congresso (56) no entanto não fomos capazes de encontrar a apresentação completa com a probabilidade de incapacidade por número de surtos acumulados.

A análise submetida à agência HAS (55) é uma simplificação do modelo submetido à agência CADTH. Neste modelo, a probabilidade de incapacidade permanente não depende do número de surtos. Portanto, o modelo é composto por três estados: livre de incapacidade permanente, incapacidade permanente e morte.

O modelo submetido à Conitec é uma réplica daquele submetido à agência CADTH, no entanto, a análise base se assemelha àquela submetida à agência HAS, visto que esta utiliza a mesma probabilidade de incapacidade permanente, independentemente do número de surtos ocorridos, dada à falta de dados mais detalhados publicados. Em cenário de sensibilidade, utilizamos probabilidades hipotéticas de progressão para cada número de surtos para compreender quão sensível o modelo é a esta variável.

Figura 10. Modelo de custo-efetividade utilizado



Considerando avaliações prévias da Conitec para o tratamento da DENMO, entende-se como relevante apresentar aqui as principais diferenças do modelo econômico apresentado no presente documento para avaliação da incorporação de satralizumabe.

O modelo previamente avaliado pela agência foi baseado no escore EDSS, parâmetro muito utilizado para avaliação da incapacidade de pacientes com doenças desmielinizantes e amplamente usado nas análises de custo-efetividade em esclerose múltipla, porém utilizado com menor frequência em neuromielite óptica (54). A agência canadense CADTH fez críticas a essa metodologia, alegando que a escala EDSS não captura de forma fiel a incapacidade de pacientes com neuromielite óptica (57). Por outro lado, a agência canadense responsável pela avaliação econômica de medicamentos *Commission d'évaluation Économique et de Santé Publique* (CEESP) argumentou que a utilização da escala seria preferível (55).

Considerando a falta de consenso no uso da escala EDSS para a modelagem econômica em DENMO, para o desenvolvimento do modelo aqui apresentado, foram consultados especialistas que recomendaram a não utilização da escala EDSS, mas sim a ocorrência de surtos e incapacidade acumuladas, para melhor representar a evolução/história natural da doença. Desta forma, optou-se por um modelo baseado nesse desenho para a presente avaliação de incorporação de satralizumabe.

Além disso, o modelo previamente avaliado pela Conitec assume que, a cada surto, os pacientes

têm cerca de 55% de probabilidade de progressão de EDSS, podendo progredir até 4,5 pontos na escala. Com taxas anualizadas de surto do braço placebo que variam de 1,2 a 1,3 ponto, a depender do surto, a progressão de incapacidade do grupo placebo ocorre de forma muito mais rápida do que no modelo proposto no presente documento. Ao assumir rápida progressão da incapacidade, inevitavelmente, a mortalidade do grupo placebo no modelo previamente avaliado acaba sendo mais acelerada, visto que a pontuação 10 na escala EDSS representa a morte por NMO. Por outro lado, o presente modelo apresentado para avaliação de satralizumabe, assume a probabilidade de progressão para incapacidade permanente a cada surto, igual a 17% e um risco relativo para morte em relação à população geral, o que faz com que a expectativa de vida no presente modelo seja muito mais alta, mesmo para aqueles pacientes sem tratamento, representando uma abordagem mais conservadora. Adicionalmente, foi realizada também uma análise simplificada de um modelo semelhante ao avaliado previamente pela Conitec, que considera o uso da escala EDSS para a modelagem econômica (Anexo 5).

Por fim, é importante ressaltar que todos estes modelos foram construídos com estruturas e premissas diferentes e, portanto, seus resultados de razão de custo-utilidade incremental não são comparáveis.

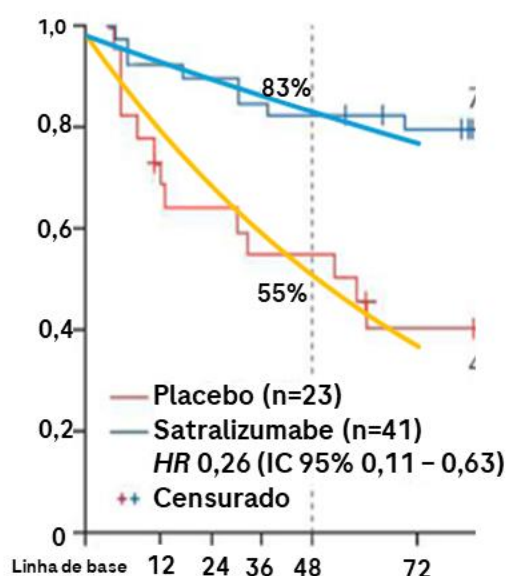
6.1.8. Probabilidades de progressão

A probabilidade de ocorrência de surtos foi obtida a partir do estudo SakuraStar (40), que avaliou a eficácia de satralizumabe em monoterapia para pacientes com neuromielite óptica. Para o braço de cuidados padrões, calculou-se a probabilidade de ocorrência de surtos a partir da curva de Kaplan-Meier de tempo para o primeiro surto. Assumiu-se a mesma probabilidade de ocorrência de surtos ao longo do tempo, ou seja, assume-se que a curva se aproxima de um formato exponencial, com probabilidade de ocorrência de surto de 4,8% a cada quatro semanas. Para a construção da curva, foram utilizados os dados relatados no estudo até a semana 72, dado o baixo número de pacientes para além desse período. A comparação entre as curvas utilizadas no modelo e aquelas relatadas no estudo pode ser encontrada na Figura 11.

Para o cálculo da probabilidade de surtos no braço tratado com satralizumabe, utilizou-se o HR relatado no mesmo estudo, de 0,26, ou seja, 74% de probabilidade de redução de surtos (IC 95%: 0,11-0,63). O HR foi extrapolado para todo o horizonte de tempo da análise.

A cada surto, a probabilidade de progressão para incapacidade permanente é de 17,5% (55,58).

Figura 11. Comparação das curvas utilizadas no modelo com as curvas relatadas no estudo clínico



6.1.9. Mortalidade

A probabilidade de morte assumida para o estado livre de surtos é igual àquela da população em geral, de acordo com as tábuas de mortalidade do IBGE. Para os pacientes que já sofreram ao menos um surto, adota-se o risco relativo de morte (ou *Mortality Standard Ratio, SMR*) relatado para os pacientes com NMO, por Palace e col., 2022 (59). Entendemos que esta escolha é mais conservadora e representativa do que acontece na prática com a progressão da doença.

6.1.10. Qualidade de vida

Os dados de qualidade de vida foram obtidos por meio de dados não publicados do estudo SakuraStar, que avaliou a qualidade de vida dos pacientes do estudo de acordo com seu nível de EDSS. Os níveis de EDSS foram agrupados de forma que valores de 0-6 são aqueles pacientes sem incapacidade permanente, e 7-9 são pacientes que já tem incapacidade permanente (55). Foi feita uma média ponderada com o número de pacientes em cada nível de EDSS participantes do estudo SakuraStar. Os pacientes ainda podem sofrer perda permanente ou temporária de qualidade de vida resultantes de surtos, nos valores de -0,071 (40) e -0,08 (56), (Tabela 16).

Tabela 16. Valores de qualidade de vida

Estado ou evento	Valores de qualidade de vida
Sem surto	0,822
Perda permanente de qualidade de vida após surto	-0,081
Perda temporária de qualidade de vida por surto	-0,071
Incapacidade permanente	0,516

6.1.11.Descontinuação de tratamento

A partir de consulta com especialistas em DENMO e doenças desmielinizantes, validou-se a premissa de que o principal motivo para descontinuação do tratamento com medicamentos modificadores da doença é a ocorrência de surto.

Com isso, a probabilidade de descontinuação de satralizumabe ao longo do tempo foi calculada a partir da curva de Kaplan-Meier de descontinuação publicada no estudo SakuraStar e a dividida pela probabilidade de ocorrência de surtos para estimar a probabilidade de descontinuação a cada surto ocorrido. A probabilidade resultante foi de 32,4% de descontinuação a cada ciclo para aqueles que tiveram surto.

6.1.12.Custos

Com relação aos custos, assume-se que são similares aos do manejo da esclerose múltipla, devido às similaridades das doenças, que foi por muito tempo considerada uma variante grave da esclerose múltipla (60). No entanto, de acordo com especialistas consultados, o manejo de surtos da NMO é mais custoso do que os da esclerose múltipla devido à necessidade de realização de plasmáfereze.

Desta forma, para cálculo dos custos relacionados à doença, utilizou-se o relatório da Conitec para avaliação de natalizumabe para esclerose múltipla remitente-recorrente, em 2020 (61). Optou-se por não se fazer correção dos valores, visto que os dados do estudo original (62) foram calculados com base na tabela SIGTAP, que não é corrigida de acordo com a inflação. Na análise de sensibilidade será avaliado o impacto caso os valores fossem corrigidos para valores de janeiro de 2024, pelo índice de preços ao consumidor amplo (IPCA) (63). Aos custos de tratamento dos surtos, somou-se o custo da plasmáfereze, obtido em publicação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (64), e corrigido pelo IPCA.

Os custos são os mesmos para ambos os braços de tratamento (com exceção dos custos de satralizumabe), e dependem exclusivamente do estado de saúde e ocorrência de surtos. (Tabela 17).

Tabela 17. Custos por estado de saúde ou evento de surto

Estado ou evento	Custo (R\$)
Sem incapacidade permanente	8.226
Incapacidade permanente	12.070
Surto	6.556

Para o custo do medicamento, foi considerado o preço proposto para incorporação de R\$ 26.633,18 por seringa preenchida. No primeiro ciclo, cada paciente utiliza três seringas. Nos demais, uma seringa é utilizada.

6.1.13.Resultados

No período de 50 anos, satralizumabe resultou em 6,3 menos surtos (16,2 vs. 9,9 para satralizumabe) em comparação com cuidado padrão. Ao fim do primeiro ano, 85% dos pacientes com satralizumabe se mantiveram livres de surto e 97% livres de incapacidade permanente, em comparação com 53% e 89% dos pacientes com cuidado padrão, respectivamente. Ao fim do décimo ano, o percentual de pacientes livres de surto com satralizumabe e cuidado padrão foram 19% e 0,2%, respectivamente, e os percentuais de pacientes livres de incapacidade permanente foram de 46% e 30%.

O tratamento com satralizumabe resultou em ganho de 1,41 QALYs, resultando em uma RCUI de R\$ 2,1 milhões. Como esperado, por ser uma condição ultra rara, de progressão lenta e sem nenhum tratamento atualmente disponível, levando a uma comparação *versus* cuidados de suporte, este valor de RCUI é condizente ao considerar um tratamento modificador da doença em um cenário em que o paciente está desassistido.

Tabela 18. Resultado da análise de custo-utilidade - preço proposto

	Cuidados padrão	Satralizumabe	Incremental
Custos (R\$)	301.981	5.062.800	4.760.819
QALYs	9,70	12,17	2,47
RCUI			1.925.160,65
Custos descontados (R\$)	147.481,94	3.202.488,21	3.055.006
QALYs descontados	5,50	6,91	1,41
RCUI			2.169.604,85

Ao considerar o preço proposto de satralizumabe incluindo a desoneração de impostos e mantendo-se o mesmo desconto proposto (R\$ 18.976,47), o tratamento com satralizumabe resulta em uma RCUI de R\$ 1,5 milhões.

Tabela 19. Resultado da análise de custo-utilidade - preço desonerado

	Cuidados padrão	Satralizumabe	Incremental
Custos (R\$)	301.981	3.685.273	3.383.292
QALYs	9,70	12,17	2,47
RCUI			1.368.121,86
Custos descontado (R\$)	147.481,94	2.321.009,30	2.173.527
QALYs descontados	5,50	6,91	1,41
RCUI			1.543.596,02

6.1.14. Análise de sensibilidade

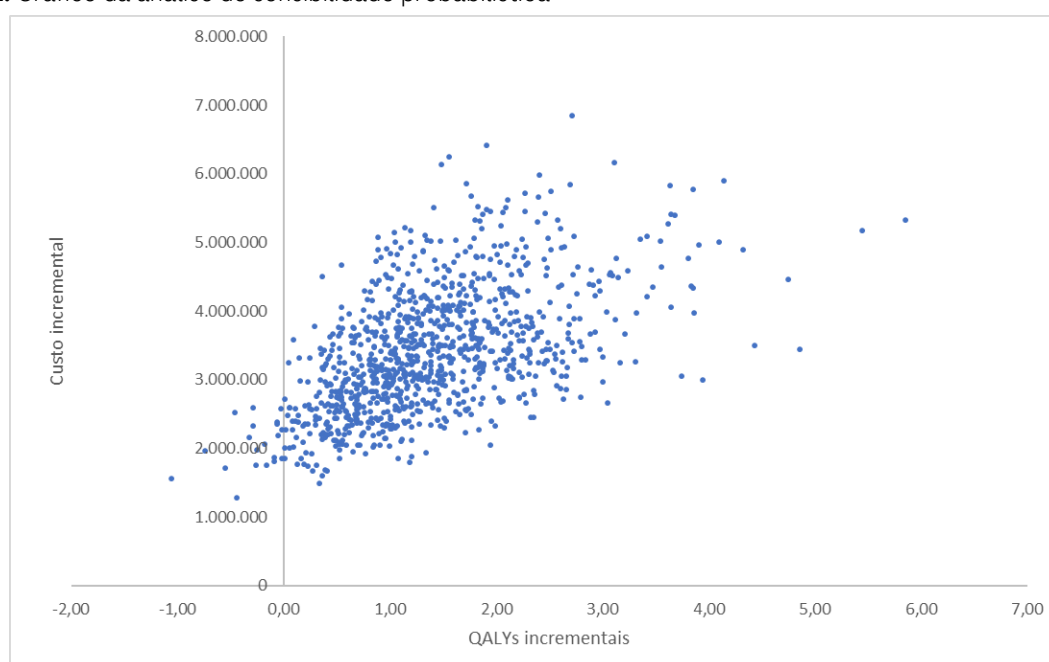
Como mencionado na descrição do modelo, apesar de haver evidências de que a probabilidade de incapacidade permanente aumenta à medida que surtos se acumulam 3,14 (54,56), não foram encontradas probabilidades específicas para números de surtos. Por isso, apresentamos um cenário hipotético alternativo em que 17,5% de probabilidade de progressão para incapacidade utilizada no caso base é assumido como a probabilidade daqueles pacientes que já tiveram ao menos 4 surtos, e cada surto adicional resulta em probabilidade adicional de 2,5 pontos percentuais. Com a alteração deste parâmetro, o resultado pouco se altera, resultando em uma RCUI de R\$ 2,2 milhões por QALY.

Também foi avaliado um cenário em que os valores dos custos de cuidados dos pacientes fossem corrigidos de acordo com o IPCA. Nesse cenário, o valor da RCUI varia de forma insignificante (0,1%).

Adicionalmente, foi realizada análise de sensibilidade probabilística, em que cada parâmetro do modelo foi variado em 20% para mais ou para menos, a menos que houvesse intervalo de confiança relatado na literatura. Neste caso, intervalo de confiança foi adotado.

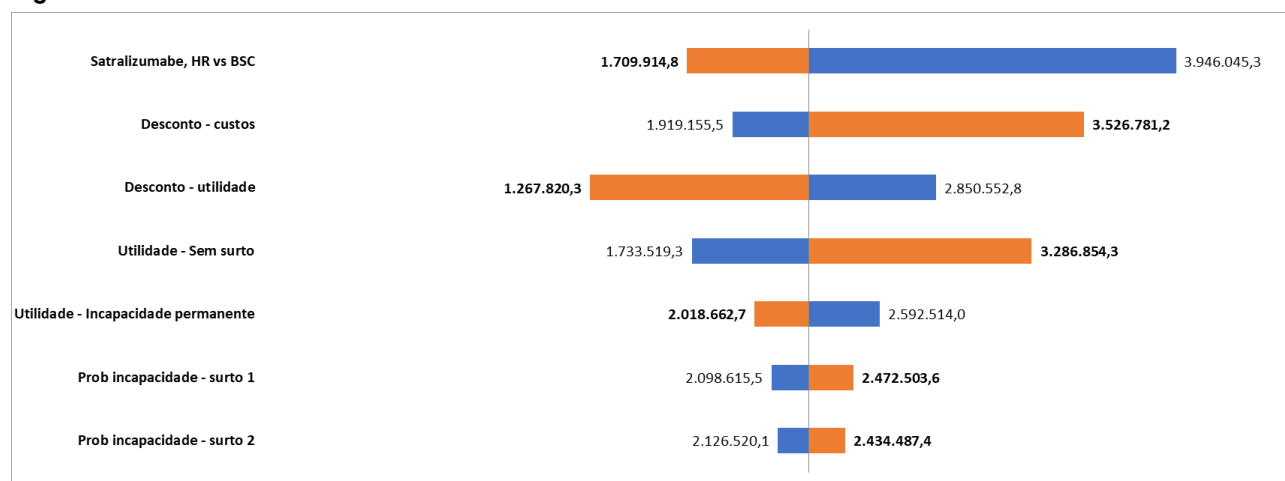
Na análise de sensibilidade probabilística, observa-se um intervalo interquartil de R\$ 1,79 milhão a R\$ 3,66 milhões por QALY, com mediana de R\$ 2,55 milhões por QALY, conforme Figura 12.

Figura 12. Gráfico da análise de sensibilidade probabilística



Também foi realizada análise de sensibilidade univariada, em que todos os parâmetros do modelo foram variados individualmente, seguindo o mesmo intervalo adotado na análise de sensibilidade probabilística. O parâmetro com maior influência no resultado da análise é a eficácia de satralizumabe em comparação com a não utilização de medicamento modificador da doença. As taxas de desconto igualmente têm alto potencial de alterar os resultados do modelo. Caso não consideremos desconto para os desfechos de utilidade, a razão de custo-utilidade incremental cai em cerca de 45%.

Figura 13. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada



Abreviações: HR: *Hazard Ratio*; BSC: *best standard of care* (cuidado padrão).

Considerando que não há um consenso sobre a modelagem mais adequada para representar a DENMO (ocorrência de surtos ou progressão na escala EDSS) e tendo em vista que diferentes modelos já foram avaliados pelas agências internacionais de ATS e pela da Conitec (Relatório N° 907), conforme exposto na seção 6.1.7. *Estrutura do modelo*, foi realizada uma análise simplificada de um modelo semelhante ao avaliado previamente pela Conitec, que considera o uso da escala EDSS para a modelagem econômica. Neste modelo alternativo, a RCU foi de R\$ 803 mil/QALY considerando o preço proposto para a incorporação, podendo ser reduzida para R\$ 572 mil/QALY caso o medicamento seja desonerado, demonstrando que o modelo baseado na ocorrência de surtos adotado como base na presente submissão representa uma abordagem conservadora. Detalhes metodológicos deste modelo alternativo são apresentados no Anexo 5.

6.2. Análise de impacto orçamentário

6.2.1. Objetivo

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário da incorporação de satralizumabe no SUS. Para a análise de impacto orçamentário (AIO), foi elaborado um modelo no *Microsoft Office Excel*® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). A análise seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (MS) (65). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos do modelo de AIO foram sumarizados no Tabela 20 (66).

Tabela 20. Características da análise de impacto orçamentário

População-alvo	Pacientes com DENMO positivos para anticorpos AQP4+
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparação	Satralizumabe <i>versus</i> cuidado padrão no SUS
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos diretos médicos de aquisição, monitoramento e acompanhamento da doença e dos surtos (vide ACE)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Dinâmico (considera entrada de pacientes, e custos da doença ajustado pela mortalidade).

Elaboração própria do autor.

6.2.2. População

Na ausência de dados de demanda aferida no SUS referente a pacientes com DENMO, a população elegível ao tratamento foi estimada usando modelo de demanda epidemiológica. Dessa forma, a partir da população projetada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (31). De acordo com o Censo de 2022, foram estimados 203.080.756 brasileiros, ao passo que a projeção de 2018 realizada para o ano de 2022 foi de 214.828.540, refletindo uma diferença de 5,5%. Dessa forma, o número de pessoas estimadas para os anos entre 2025 e 2029, com 12 anos ou mais, obtido a partir da projeção do IBGE, foi ajustado para refletir esta diferença entre a projeção e o Censo mais recente.

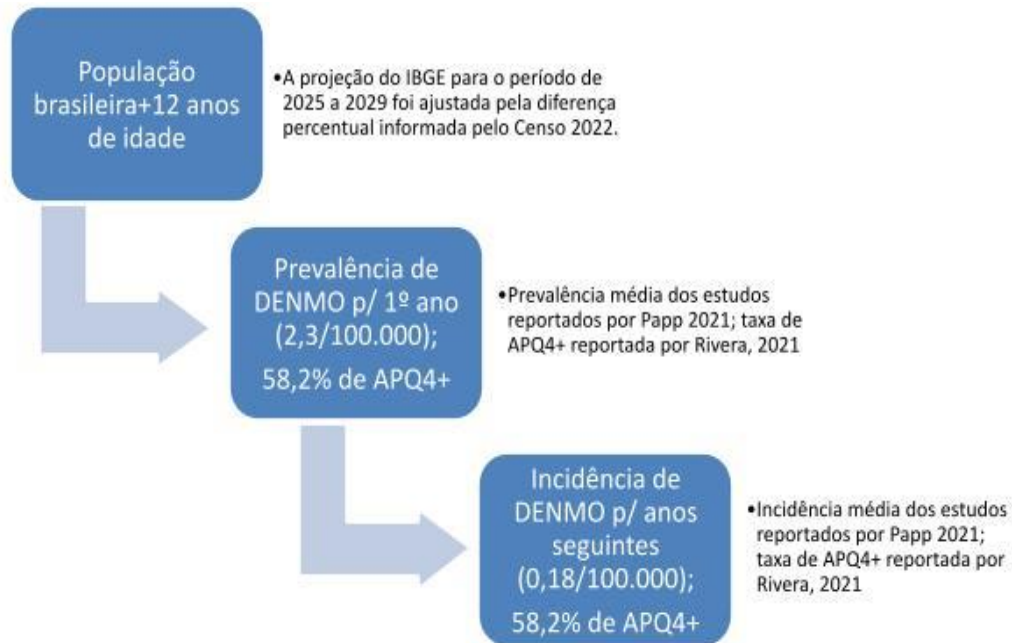
Sob o total de pessoas com 12 anos ou mais, aplicou-se a taxa de prevalência da DENMO para o cálculo de pacientes prevalentes, ou seja, elegíveis no primeiro ano do impacto orçamentário. Em consonância com o Relatório de Recomendação da Conitec (67), utilizou-se a prevalência da DENMO de 2,30 por 100.000 habitantes, referente à média das prevalências apresentadas na revisão sistemática de Papp *et al.*, (2021) (42). Papp *et al.* 2021 (42) realizaram uma revisão sistemática de estudos publicados até agosto de 2019 sobre a prevalência mundial, incidência e características demográficas da DENMO.

De forma semelhante, para estimar a incidência anual para os anos subsequentes (2026-2029), foi utilizada a média das incidências reportadas na revisão sistemática de Papp *et al.*, (2021) (0,18 novos casos por 100.000 habitantes por ano) (13,67). Para ambas as estimativas – prevalência e incidência – aplicou-se o percentual de 58,2% de soropositividade APQ4+ reportada por Rivera *et al.*, 2021(68).

A Figura 14 a seguir ilustra o racional utilizado para a estimativa de pacientes e o cálculo no Tabela

21 apresenta o cálculo da população elegível.

Figura 14. Racional utilizado para estimativa de pacientes elegíveis



Elaboração própria do autor.

Tabela 21. Estimativa da população elegível no primeiro ano (prevalência) e demais anos (incidência)

Parâmetro / ano	2025	2026	2027	2028	2029
População brasileira +12 anos (IBGE)	173.995.943	175.366.086	176.764.326	178.074.474	179.331.935
Prevalência DENMO	4.002				
Proporção prevalentes AQP4+	2.329				
Incidência DENMO		316	318	321	323
Proporção incidentes AQP4+		184	185	187	188
População total elegível	2.329	2.513	2.698	2.885	3.072

Elaboração própria do autor.

Para obter a população elegível, aos pacientes prevalentes no primeiro ano, é acrescentada a incidência de novos pacientes nos anos seguintes. A saída dos pacientes do modelo pela mortalidade foi estimada a partir da mortalidade cumulativa ao final de um, dois, três, quatro e cinco anos para o braço cuidado padrão e satralizumabe, calculadas pelas coortes da ACU.

6.2.3. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

6.2.4. Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2025 a 2029), conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do MS (65).

6.2.5. Market share

O *market share* representa a proporção de pacientes que efetivamente teriam acesso à tecnologia considerando a população elegível. Para avaliar diferentes velocidades de adoção do tratamento, foram avaliados dois cenários.

O cenário referência, no qual o satralizumabe não está disponível, foi comparado com dois cenários: o primeiro, denominado cenário proposto, iniciando em 10% dos pacientes diagnosticados com DENMO soropositivos de AQP4 recebendo satralizumabe no primeiro ano, e finalizando o quinto ano com 55% em tratamento com satralizumabe. O segundo, denominado cenário alternativo, considera um *market share* inicial de 15%, com incrementos anuais constantes. Estes cenários visam retratar variações da possível curva de adoção do medicamento considerando a necessidade de difusão, acesso ao teste para confirmação de AQP4+ e a necessidade não atendida em saúde que pode levar a uma alta procura pelo tratamento. Considerando o monitoramento pós-incorporação de tecnologias incorporadas no SUS, acredita-se que o cenário proposto seja o mais plausível (69). O *market share* de satralizumabe nos cenários propostos estão mostrados no Tabela 22.

Tabela 22. Cenários e market share adotados

	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário referência					
Satralizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Cuidado padrão no SUS	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário proposto (caso base)					
Satralizumabe	10%	15%	25%	35%	55%
Cuidado padrão no SUS	90%	85%	75%	65%	45%
Cenário alternativo					
Satralizumabe	15%	30%	45%	60%	75%
Cuidado padrão no SUS	85%	70%	55%	40%	25%

Elaboração própria do autor.

Aplicando os *market shares* propostos à população elegível (Tabela 21), além de incorporar a mortalidade por braço de tratamento atrelada a ACU, obtém-se o número de pacientes em tratamento com cada alternativa em cada cenário (Tabela 23)

Tabela 23. Número de pacientes em tratamento em cada cenário avaliado

	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário referência					
Satralizumabe	0	0	0	0	0
Cuidado padrão no SUS	2.329	2.272	2.226	2.191	2.166
Cenário proposto (caso base)					
Satralizumabe	233	352	551	724	1.037
Cuidado padrão no SUS	2.096	1.942	1.785	1.716	1.443
Cenário alternativo					
Satralizumabe	349	666	941	1.175	1.419
Cuidado padrão no SUS	1.980	1.638	1.555	1.461	1.351

Elaboração própria do autor.

6.2.6. Custos

Foram considerados custos diretos de aquisição do medicamento, tempo de uso de tratamento, acompanhamento da doença e tratamento de surtos. O custo anual médio por paciente do tratamento e acompanhamento da DENMO varia conforme o ano de tratamento, por uma série de fatores:

- A dose utilizada no 1º ano é maior;
- Há uma curva de tempo em tratamento (seja por descontinuação, seja por óbito);
- A incidência de eventos adversos não ocorre de forma linear ao longo do tempo;
- Ao longo do tempo, pacientes podem ter progressão da doença, consumindo mais recursos além do medicamento em si.

Dessa forma, é vantajoso acoplar a AIO na ACU, obtendo os custos estimados na ACU, pois o modelo incorpora e ajusta os resultados para todos os pontos de variabilidade. Portanto, foram obtidos das coortes da ACU, para os braços satralizumabe e cuidado padrão, o custo anual por ano de tratamento (primeiro ano, segundo ano, e assim por diante) e aplicados conforme o ano de entrada do paciente na AIO.

Cabe destacar que, nos cenários propostos cujo *market share* é crescente, a diferença do *market share* com o ano anterior reflete novos pacientes entrando na AIO (incidência ano a ano) (Tabela 24). Dessa forma, foi necessário estimar “subcoortes” de pacientes novos por ano de tratamento conforme o crescimento do *market share* dentro de cada coorte por ano de entrada. Por exemplo, pacientes que entram em 2025 (Coorte 1) iniciam o modelo com o *market share* de 10%, conforme descrito anteriormente para o cenário proposto; a estes pacientes, é atribuído o custo referente ao primeiro ano de tratamento. Entretanto, em 2026, o *market share* é de 15%, o que significa que dentro da Coorte 1, 10% dos pacientes estão no segundo ano de tratamento, ao passo que 5% pacientes “novos” iniciam o primeiro ano de tratamento. Como o tratamento atual avaliado é cuidado de suporte, entendeu-se como relevante assumir que os pacientes que não foram tratados com satralizumabe no ano 1 possam ter a possibilidade de migrar para este tratamento no ano subsequente, considerando o aumento de *market-share* proposto.

Assim, para todos os novos pacientes ano a ano são atribuídos os custos relacionados ao primeiro ano de tratamento, enquanto os pacientes que já estão em tratamento recebem o custo levando em

consideração esse tempo em tratamento, ou seja, os custos atrelados de cada paciente dependem do tempo de vida na coorte/tempo em tratamento.

Este racional foi necessário para manter coerência entre o *market share* anual proposto, o número de pacientes elegíveis por coorte de entrada e a diferença no custo anual do tratamento de acordo com a ACU, e está demonstrado no Tabela 24 a seguir.

Tabela 24. Cenários de market share crescentes estratificados por ano de entrada de cada coorte para cálculo do custo anual de tratamento

Coorte por ano de entrada		2025	2026	2027	2028	2029
Market share total	Subcoorte por ano de tratamento	10,0%	15,0%	25,0%	35,0%	55,0%
Cenário proposto (satralizumabe)						
Coorte 1 (entrada em 2025)	Inicia tto em 2025	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
	Inicia tto em 2026	-	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
	Inicia tto em 2027	-	-	10,0%	10,0%	10,0%
	Inicia tto em 2028	-	-	-	10,0%	10,0%
	Inicia tto em 2029	-	-	-	-	20,0%
Coorte 1 (entrada em 2026)	Inicia tto em 2026		15,0%	15,0%	15,0%	15,0%
	Inicia tto em 2027		-	10,0%	10,0%	10,0%
	Inicia tto em 2028		-	-	10,0%	10,0%
	Inicia tto em 2029		-	-	-	20,0%
Coorte 1 (entrada em 2027)	Inicia tto em 2027			25,0%	25,0%	25,0%
	Inicia tto em 2028			-	10,0%	10,0%
	Inicia tto em 2029			-	-	20,0%
Coorte 4 (entrada em 2028)	Inicia tto em 2028				35,0%	35,0%
	Inicia tto em 2029				-	20,0%
Coorte 5 (entrada em 2029)	Inicia tto em 2029					55,0%

Abreviação: tto: tratamento.
Elaboração própria do autor.

6.2.7. Pressupostos da análise

Os pressupostos adotados foram os mesmos da avaliação de custo-utilidade.

6.2.8. Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise. Para a prevalência, os parâmetros foram variados entre os estudos que reportaram valores extremos de estimativas nacionais (70). A incidência foi variada de acordo

com os valores mínimo e máximo apresentados em Papp et al. (2021) (13,70). Para os demais parâmetros, como a proporção de AQP4+ dentre os pacientes incidentes, mortalidades acumuladas e custos anuais por braço de tratamento, assumiu-se uma variação de $\pm 20\%$.

Tabela 25. Valores aplicados na análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Determinístico	Limite inferior	Limite superior	Referência
Prevalência DENMO	2,3/100.000	0,79/100.000	4,52/100.000	(6-8)
Incidência DENMO	0,18/100.000	0,037/100.000	0,73/100.000	(9)
Proporção AQP4+	0,582	0,466	0,698	(68)
Custo satralizumabe ano 1	R\$ 372.553,92	298.043	447.065	ACE
Custo satralizumabe ano 2	R\$ 327.715,47	262.172	393.259	ACE
Custo satralizumabe ano 3	R\$ 310.224,61	248.180	372.270	ACE
Custo satralizumabe ano 4	R\$ 293.421,16	234.737	352.105	ACE
Custo satralizumabe ano 5	R\$ 277.280,99	221.825	332.737	ACE
Custo cuidado padrão ano 1	R\$ 8.691,28	6.953	10.430	ACE
Custo cuidado padrão ano 2	R\$ 9.045,90	7.237	10.855	ACE
Custo cuidado padrão ano 3	R\$ 9.312,05	7.450	11.174	ACE
Custo cuidado padrão ano 4	R\$ 9.523,35	7.619	11.428	ACE
Custo cuidado padrão ano 5	R\$ 9.686,49	7.749	11.624	ACE
Mortalidade acumulada em um ano - satralizumabe	0,0114	0,0091	0,0136	ACE
Mortalidade acumulada em dois anos - satralizumabe	0,0268	0,0214	0,0322	ACE
Mortalidade acumulada em três anos - satralizumabe	0,0454	0,0363	0,0545	ACE
Mortalidade acumulada em quatro anos - satralizumabe	0,0664	0,0532	0,0797	ACE
Mortalidade acumulada em um ano - cuidado padrão	0,1033	0,0827	0,1240	ACE
Mortalidade acumulada em dois anos - cuidado padrão	0,1945	0,1556	0,2334	ACE
Mortalidade acumulada em três anos - cuidado padrão	0,2744	0,2195	0,3293	ACE
Mortalidade acumulada em quatro anos - cuidado padrão	0,3442	0,2753	0,4130	ACE

Elaboração própria do autor.

6.2.9. Resultados

De acordo com a AIO elaborada, a incorporação do satralizumabe para pacientes com DENMO APQ4+ resultaria em um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 944.766.706 no cenário proposto (Tabela 26). No cenário alternativo, o impacto estimado foi de R\$ 1.473.266.696 (Tabela 26).

Tabela 26. Resultados da análise de impacto orçamentário

	2025	2026	2027	2028	2029	Total acumulado
Cenário atual (R\$)						
Satralizumabe	0	0	0	0	0	0
Cuidado padrão	R\$ 20.241.992	R\$ 20.490.145	R\$ 20.570.405	R\$ 20.598.961	R\$ 20.604.987	R\$ 102.506.489
Total	R\$ 20.241.992	R\$ 20.490.145	R\$ 20.570.405	R\$ 20.598.961	R\$ 20.604.987	R\$ 102.506.489
Cenário proposto (R\$)						
Satralizumabe	R\$ 86.767.809	R\$ 120.667.970	R\$ 185.786.330	R\$ 235.741.853	R\$ 336.128.029	R\$ 965.091.990
Cuidado padrão	R\$ 18.217.793	R\$ 17.511.078	R\$ 16.498.394	R\$ 16.160.429	R\$ 13.793.510	R\$ 82.181.204
Total	R\$ 104.985.601	R\$ 138.179.047	R\$ 202.284.724	R\$ 251.902.282	R\$ 349.921.540	R\$ 1.047.273.194
Impacto orçamentário	R\$ 84.743.609	R\$ 117.688.903	R\$ 181.714.320	R\$ 231.303.321	R\$ 329.316.553	R\$ 944.766.706
Cenário alternativo (R\$)						
Satralizumabe	R\$ 130.151.713	R\$ 232.824.430	R\$ 315.079.327	R\$ 379.448.752	R\$ 445.134.179	R\$ 1.502.638.401
Cuidado padrão	R\$ 17.205.693	R\$ 14.768.148	R\$ 14.394.469	R\$ 13.799.979	R\$ 12.966.495	R\$ 73.134.783
Total	R\$ 147.357.406	R\$ 247.592.578	R\$ 329.473.795	R\$ 393.248.731	R\$ 458.100.675	R\$ 1.575.773.185
Impacto orçamentário	R\$ 127.115.414	R\$ 227.102.433	R\$ 308.903.391	R\$ 372.649.770	R\$ 437.495.688	R\$ 1.473.266.696

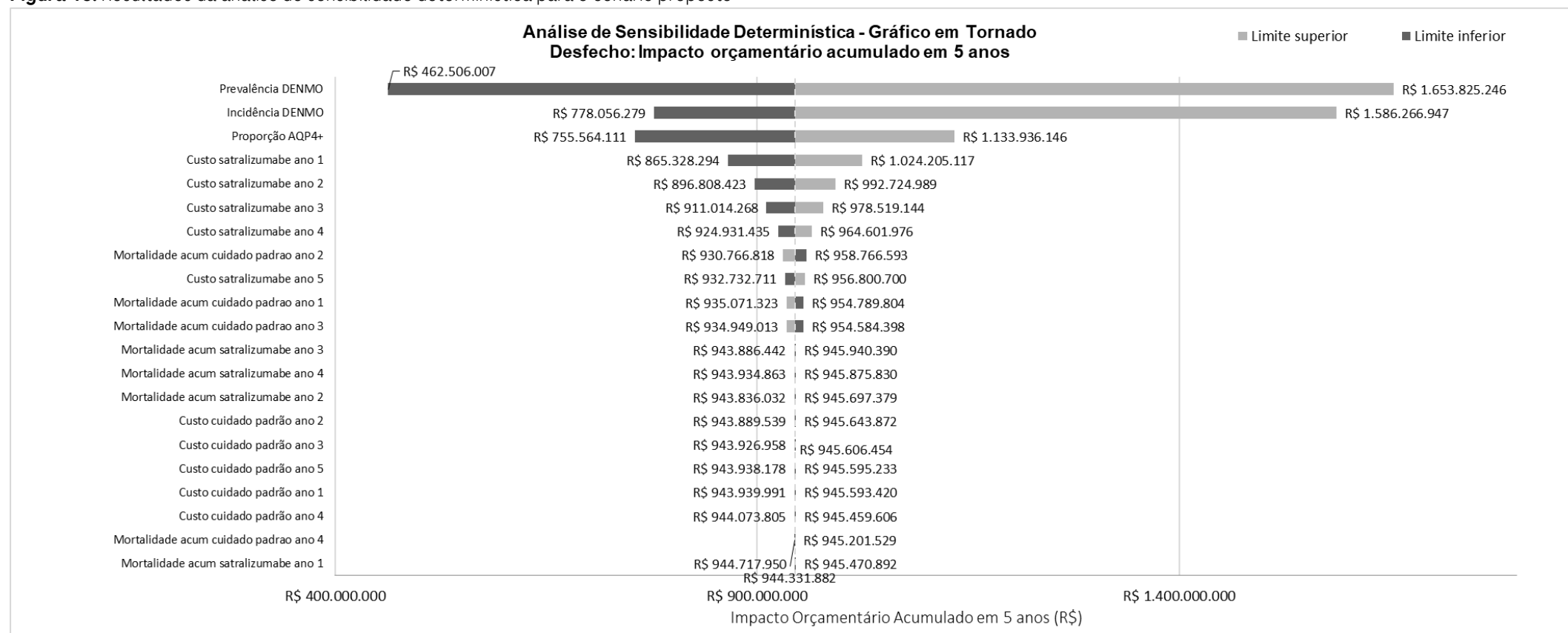
Elaboração própria do autor.

Considerando o preço de satralizumabe incluindo a desoneração de impostos e a manutenção do desconto proposto, a incorporação de satralizumabe resultaria em um impacto orçamentário incremental de R\$ 674.374.323 ao final de cinco anos para o cenário proposto e de R\$ 1.052.380.437 para o cenário alternativo.

6.2.10. Análise de sensibilidade

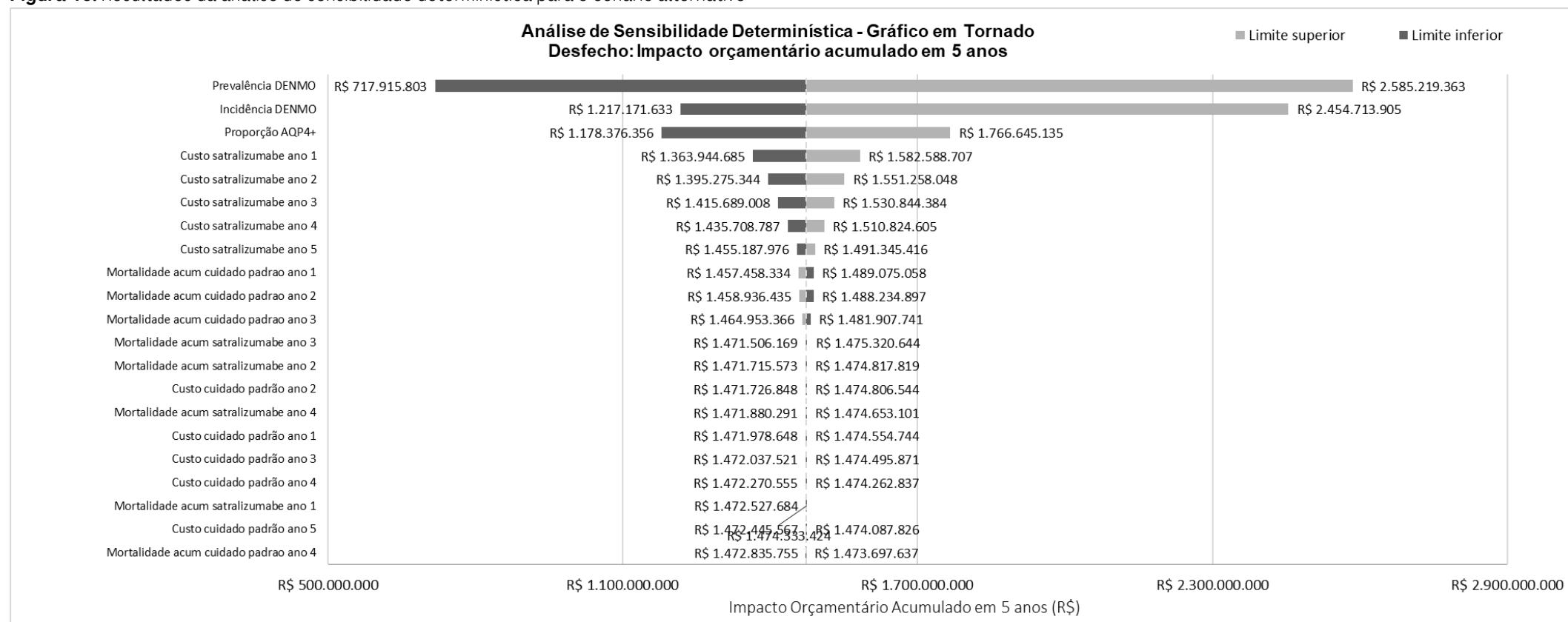
De acordo com a análise de sensibilidade determinística, o parâmetro que gera maior variação no impacto acumulado em cinco anos para todos os cenários é a prevalência da DENMO, já que a literatura apresenta diferentes estimativas nacionais conforme região avaliada (de 0,79/100.000 em estudo realizado em Goiás até 4,52/100.000 em estudo realizado em Belo Horizonte). Nestas análises, o impacto acumulado em cinco anos da incorporação do satralizumabe variou entre R\$ 462.506.007 a R\$ 1.653.825.246 considerando o *market share* do cenário proposto (Figura 15).

Figura 15. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o cenário proposto



Elaboração própria do autor.

Figura 16. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o cenário alternativo



Elaboração própria do autor.

7. AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O satralizumabe para prevenção de recaídas em DENMO teve sua avaliação suspensa pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido em 15/03/2024 (71). Segundo informações do próprio NICE, a avaliação foi suspensa devido a Roche UK não ter um acordo de comercialização com a Chugai (fabricante oficial do medicamento) no Reino Unido (71).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, aprovou o uso do satralizumabe, sob condições restritivas (modalidade “Reimburse with clinical criteria and/or conditions”), para pacientes com DENMO adultos e adolescentes com mais de 12 anos soropositivos para anti- AQP4 que tiveram pelo menos uma recaída/surto nos 12 meses anteriores ou caso o paciente seja intolerante a outras medidas preventivas de surto. Além disso, os pacientes devem ter uma pontuação EDSS de 6,5 pontos ou menos (57).

A *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, publicou que não pode recomendar a utilização de satralizumabe no *NHS Scotland* já que não foi solicitado pela empresa fabricante autorização de introdução no mercado (72).

Não foram encontradas recomendações específicas na *Informed* (Portugal) (73) e na *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, Austrália), sobre satralizumabe (74).

A agência francesa *Haute Autorité de Santé* (HAS) emitiu, em 17 de janeiro de 2022, um parecer favorável ao reembolso do satralizumabe em monoterapia ou em combinação com tratamento imunossupressor no tratamento de DENMO, em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade, AQP4+, que sofrem da forma recorrente da doença e falharam nos tratamentos imunossupressores básicos (rituximabe, azatioprina, micofenolato de mofetil). Além disso, a agência classificou o satralizumabe na categoria “Importante” para o Serviço Médico Prestado (*Service Médical Rendu*, SMR), uma vez que o benefício satralizumabe foi significativo para esta população, e como “Moderado” para a Melhoria no Benefício Real (*Amélioration du service médical rendu*, ASMR), considerando que o medicamento proporciona melhora moderada no benefício real (ASMR III) (75).

Na Alemanha, o *Federal Joint Committee* (*Gemeinsame Bundesausschuss*, G-BA) determina a extensão do benefício adicional para o número de pacientes e grupos de pacientes para os quais há um benefício terapêutico adicional significativo. Em julho de 2021, o G-BA emitiu um parecer indicando pequeno benefício adicional do satralizumabe para adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade com DENMO AQP4-IgG+ (76).

8. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Com o objetivo de agregar informações sobre a perspectiva do paciente com relação ao tratamento e à condição clínica, descrevemos a seguir os resultados de uma pesquisa qualitativa realizada pela Associação de pacientes Crônicos do Dia a Dia (CDD) (77).

A pesquisa foi realizada entre dezembro de 2023 e janeiro de 2024, por meio de dois questionários, um encaminhado para neurologistas que atendem pessoas com DENMO e outro para pacientes, familiares e cuidadores de pessoas com DENMO. No final da pesquisa 31 neurologistas e 92 pacientes/familiares responderam aos questionários.

Dentre os resultados, destacamos o tempo relatado entre o primeiro sintoma e o diagnóstico reportado tanto pelos pacientes quanto pelos médicos, uma vez que este tempo ultrapassa um ano. Para os médicos, a percepção entre o primeiro sintoma e o diagnóstico é em média de 1,45 anos e para os pacientes, de 1,65 anos. Essa é uma informação relevante, uma vez que a DENMO é uma doença incapacitante e o tempo até o diagnóstico pode levar o paciente a sequelas irreversíveis.

Com relação ao número de médicos consultados antes do especialista que realizou a confirmação diagnóstica, na opinião da maioria dos médicos os pacientes passam por pelo menos dois profissionais antes do diagnóstico e na percepção dos pacientes, eles passam por mais de cinco médicos até chegar ao neurologista.

Quando questionados com relação a emprego, trabalho e renda, 71% dos pacientes informaram que possuíam vínculo empregatício antes do diagnóstico e 64,7% informaram que houve mudança na renda após o diagnóstico. Sendo algumas razões das mudanças devido aos custos com exames, tratamentos e reabilitação, troca de emprego, dificuldade de conseguir novo trabalho por preconceito de pessoas com diagnósticos neurológicos.

Dentre as dificuldades de acesso, para o acompanhamento e tratamento, destaca-se o tempo de deslocamento dos pacientes até o centro de atendimento e meio de transporte utilizado, que ultrapassa duas horas. Apesar de apresentarem mobilidade reduzida na maioria dos casos, o uso do transporte público é a opção mais utilizada pelas pessoas com DENMO.

Além disso, destacamos dois estudos apresentados no Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica de 2023.

O primeiro é um estudo brasileiro sobre os impactos do diagnóstico de DENMO na empregabilidade e no nível educacional (78). O resultado de uma pesquisa online aplicada a 146 pessoas autodeclaradas pacientes com DENMO demonstrou o impacto da DENMO na empregabilidade: 57% dos pacientes estavam desempregados e 53% tinham diploma universitário ou superior. Além disso, a população desempregada parece ter pior mobilidade (60% dos empregados com EDSS>4-6,5 versus 81% dos desempregados com $\leq 3,5$), menor nível de escolaridade e acuidade visual ligeiramente pior. Considerando que a doença acomete indivíduos em idade laboral e gera sequelas incapacitantes, o diagnóstico de DENMO tem um elevado impacto na empregabilidade desses indivíduos.

Por sua vez, o segundo estudo avaliou uma coorte de 22 pacientes e foi realizado em dois centros de referência nos estados de São Paulo e Paraíba, durante um período de 6 meses (79). Foi utilizada a versão brasileira do questionário de qualidade de vida SF-36, na qual os resultados são vistos em uma escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e 100 é o melhor. No domínio função física, o valor médio obtido foi 54; no domínio limitações de desempenho devido à saúde física, o valor médio obtido foi 36; no domínio dor, o valor médio obtido foi 62; no domínio saúde geral, o valor médio obtido foi 43; no domínio energia/fadiga, o valor médio obtido foi 40; no domínio funcionamento social, o valor médio obtido foi 47; no domínio limitações de papel por problemas emocionais, o valor médio obtido foi 33; no domínio bem-estar emocional, o valor médio obtido foi 55. Desta forma, o resultado indica que os pacientes com DENMO têm qualidade de vida prejudicada devido a limitações físicas e emocionais.

9. ACEITABILIDADE

Apesar de adesão terapêutica e conveniência não terem sido desfechos avaliados nos ensaios clínicos de satralizumabe, entende-se por outros estudos a preferência dos pacientes pela via subcutânea (80). Sabe-se que, para muitos pacientes, os prolongados tempos de infusão e monitoramento, assim como a necessidade de acessos IV repetidos e invasivos, representam aspectos indesejáveis da abordagem terapêutica atual. O aumento do uso de medicamentos administrados por via intravenosa também sobrecarrega as instalações médicas em termos de tempo, recursos humanos e materiais necessários para preparar e administrar as infusões. Neste contexto, a introdução de uma formulação subcutânea pode trazer benefícios para os pacientes, equipe de saúde e sistema de saúde.

Um estudo (80) avaliou medicamentos que possuem mais de uma forma farmacêutica – IV, SC e intramuscular (IM) – e concluiu que, de maneira geral, a forma subcutânea é preferida tanto pelos profissionais de saúde quanto pelos pacientes, devido à redução dos custos totais médios com pessoal e tempo do paciente no leito, além de oferecer eficácia comparável e perfil de segurança, com vantagens de uma via sobre a outra (80). Da mesma forma, os resultados de uma revisão sistemática que avaliou a preferência dos pacientes entre as vias de administração IV ou SC de medicamentos, indicaram que, no geral, o método preferido para a administração da terapia é a via SC (81).

10. IMPLEMENTAÇÃO

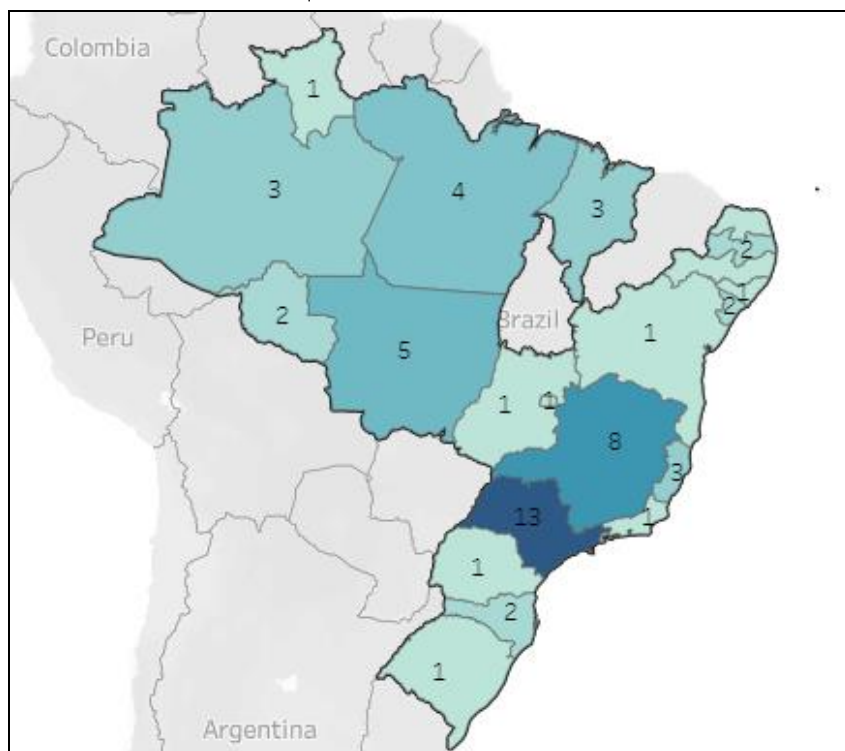
10.1. Administração do medicamento

Satralizumabe é fornecido em apresentação cuja administração subcutânea pode ser facilmente aplicada pelos pacientes. Orienta-se que as primeiras administrações sejam realizadas com a instrução dos profissionais de saúde e após isso as aplicações podem ser domiciliares/auto administradas pelo paciente em ambiente domiciliar, quando orientado pelo médico do paciente (27). Considerando que o fardo relacionado ao transporte e ao tempo de espera para realização de um tratamento é frequentemente relatado por pacientes como um dos principais desafios de sua jornada de cuidados, sendo, inclusive, sinalizado como motivo para abandono da mesma, (82) uma terapia subcutânea que pode ser auto administrada pode minimizar a carga de tratamento para pacientes ao evitar a necessidade de deslocamento a um centro de infusão, seus custos associados e a consequente interferência nos horários de trabalho ou outros aspectos da rotina do paciente. Desta forma, o tratamento SC oferece a possibilidade da administração fora do ambiente hospitalar pelo próprio paciente ou pelo cuidador, maior flexibilidade para os pacientes, uma alternativa mais conveniente para pacientes com acesso venoso comprometido e reduz os custos com saúde (80,81).

10.2. Testes AQP4-IgG

Por sua vez, o teste diagnóstico de detecção do anticorpo AQP4-IgG é um teste realizado via imunofluorescência indireta (IFT), cuja metodologia e equipamento já estão disponíveis na rede do Sistema Único de Saúde (Figura 17), sendo utilizados para outros testes dessa natureza, como: teste para detecção de esquistossomose, malária e leptospirose, conforme análise dos dados do DATASUS detalhadas no Anexo 6 (83). No entanto, para que o teste específico da AQP4 seja implementado, é necessária a disponibilização de um kit específico (que fornece uma determinação qualitativa, *in vitro* de anticorpos humanos da imunoglobulina de classe IgG anti-aquaporina-4 (AQP4) em amostras de doentes) e a capacitação técnica para sua realização (84,85).

Figura 17. Mapa com número de estabelecimentos que realizam o teste de Imunofluorescência Indireta por UF.



Fonte: Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA-SUS). Boletim de Produção Ambulatorial - Consolidado (83).

Por fim, a Roche destaca sua ampla experiência em atuar na capacitação técnica dos profissionais de saúde e se coloca à inteira disposição para colaborar com o Ministério da Saúde no estabelecimento de caminhos para a disponibilização do teste diagnóstico na rede atualmente disponível no SUS, de forma a viabilizar uma solução estruturante para o ecossistema, trazendo um modelo de maior sustentabilidade a médio e longo prazo.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

DENMO é um distúrbio raro, debilitante e relacionado ao sistema imunológico que ataca o sistema nervoso central. Pessoas com DENMO apresentam ataques agudos ou recaídas que causam danos aos nervos ópticos e à medula espinhal, o que pode resultar em mobilidade limitada, paralisia, cegueira ou morte. O grande objetivo do tratamento do paciente de DENMO é o controle dos surtos (diminuir a frequência e severidade de novos surtos/ataques), reduzindo assim as sequelas geradas no paciente, uma vez que estes surtos levam à incapacidade.

Não há, até o momento, PCDT ou qualquer tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde para essa doença e a maioria dos medicamentos atualmente prescritos para a prevenção de recaídas de DENMO não apresentam indicação para o tratamento destes pacientes e estão associados a numerosos eventos adversos e uma baixa eficácia comparado aos medicamentos com estudos clínicos específicos para essa população levando-se em conta a robustez de evidência.

Desta forma, devido ao potencial dos surtos em causar incapacidades permanentes, progressivas e significativas que impactam a qualidade e expectativa de vida, além dos desafios para o manejo do surto (fase aguda), há uma demanda urgente por tratamentos que ofereçam eficácia, segurança e conveniência de forma consistente para evitar a ocorrência de novos surtos.

Neste contexto, apresenta-se satralizumabe, indicado para tratamento de DEMNO em pacientes adolescentes (>12anos) e adultos que são positivos para anti-AQP4. É um medicamento que bloqueia os efeitos da interleucina, proteína que desempenha um papel fundamental na cascata inflamatória atacando o sistema nervoso central de pessoas com DEMNO.

Dois ECRs multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo em pacientes com DEMNO soropositivos para AQP4 demonstraram melhora na redução de recidivas com satralizumabe. O *hazard ratio* para o tempo até à primeira recaída definida pelo protocolo no subgrupo soropositivo para AQP4 no estudo SakuraSTAR foi de 0,26 (IC 95%, 0,11 a 0,63) a favor do satralizumabe isoladamente *versus* placebo. Os resultados de ambos os estudos foram considerados clinicamente significativos. No estudo SakuraSKY, o HR para o tempo até a primeira recaída adjudicada definida pelo protocolo no subgrupo soropositivo para

AQP4 foi de 0,21 (IC 95%, 0,06 a 0,75), favorecendo um tratamento combinado de satralizumabe mais imunossupressores em comparação com imunossupressores mais placebo. Além dos estudos pivotais, existe um terceiro estudo de acompanhamento de longo prazo com aproximadamente 8,9 anos demonstrando a eficácia e segurança sustentada do satralizumabe.

Como esperado, por ser uma doença ultra-rara, de progressão lenta e sem nenhum tratamento atualmente disponível, levando a uma comparação *versus* cuidados de suporte, os valores da razão de custo-utilidade incremental estão acima dos limiares de disposição a pagar definidos pela Conitec, porém vale ressaltar que ainda não há definição de limiares para enfermidades ultra-raras. Adicionalmente, é necessário ponderar que a presente análise reflete a avaliação de um tratamento modificador da doença em comparação a cuidados de suporte, ou seja, em um cenário em que este paciente está desassistido.

Desta forma, deve-se considerar a falta de alternativas terapêuticas no SUS, bem como a eficácia e segurança de satralizumabe a longo prazo, sendo capaz de reduzir em 74% a ocorrência de surtos, o que se traduz em ganho de cerca de 2,5 QALYs (não descontado) em relação à não utilização de medicamentos modificadores da doença. No período de 50 anos, satralizumabe apresentou 9,4 menos surtos em comparação com cuidado padrão, resultado de alta relevância se considerado o impacto de acúmulo de incapacidade gerado por um surto. Ao fim do primeiro ano, 85% dos pacientes com satralizumabe se mantiveram livres de surto e 97% livres de incapacidade permanente, em comparação com 53% e 89% dos pacientes com cuidado padrão, respectivamente. A RCUI é de R\$ 2,1 milhões/QALY considerando o preço proposto para a incorporação, e de R\$1,5 milhões/QALY considerando a desoneração de impostos do medicamento.

Apesar do modelo por surto ter sido considerado mais apropriado para análise nesta patologia, considerando que não há um consenso universal sobre a modelagem mais adequada para representar a DENMO (ocorrência de surtos ou progressão na escala EDSS), foi realizada também uma análise simplificada com um modelo semelhante ao avaliado pela Conitec (Relatório Nº 907), que considera o uso da escala EDSS para a modelagem econômica. Neste modelo alternativo, a RCUI foi de R\$ 803 mil/QALY considerando o preço proposto para a incorporação, podendo ser reduzida para R\$ 572 mil/QALY caso o medicamento seja desonerado.

A análise de impacto orçamentário foi estimada a partir dos dados mais robustos identificados na literatura nacional e internacional e considerando os custos calculados na ACU. O cenário proposto, considerado mais plausível para a realidade do SUS, apresentou impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 944.766.706. Os dados de prevalência e incidência foram estimados a partir da média dos valores internacionais, entretanto, valores extremos de estimativas nacionais foram aplicados à análise de sensibilidade. Esta estratégia foi adotada por considerar os dados agrupados mais robustos, ao passo que os dados nacionais apresentaram grande variabilidade. Cabe destacar ainda que a prevalência e incidência da DENMO variam amplamente conforme região geográfica e grupos étnicos, reforçando a importância das análises de sensibilidade apresentadas. Nestas análises, o impacto acumulado em cinco anos da incorporação do satralizumabe variou entre R\$ 462.506.007 e R\$ 1.653.825.246 considerando o *market share* do cenário proposto.

Considerando o perfil populacional brasileiro e que a DENMO apresenta maior prevalência entre mulheres (até 9:1), principalmente pretas, pardas e orientais, e que atualmente não há um tratamento disponível que atue de forma eficaz e segura na prevenção de surtos, uma grande porção da população brasileira está desassistida e potencialmente acumulando incapacidades geradas por estes surtos. Desta forma, com base no perfil de segurança e eficácia apresentado, o tratamento a longo prazo com satralizumabe é uma opção de terapia de manutenção contra os surtos/ataques favorável para o tratamento de pacientes com DENMO soropositivo para AQP4-IgG, concluindo-se que os benefícios clínicos e sociais de satralizumabe para indicação proposta suportam a proposta de incorporação.

REFERÊNCIAS

1. Palace J, Traboulsee A, Saiz A, De Seze J, Kleiter I, Bennett JL, et al. Long-term Efficacy of Satralizumab in Patients with Aquaporin-4-IgG-seropositive (AQP4-IgG+) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Updated Analysis from the Open-label SakuraMoon Study (S32.002). *Neurology*. 2024 Apr;102(17_supplement_1).
2. Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Neuromyelitis optica: Concept, immunology and treatment. *J Clin Neurosci*. 2014 Jan;21(1):12–21.
3. Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130(5):1224–34.
4. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005 Aug;202(4):473–7.
5. Patterson SL, Goglin SE. Neuromyelitis Optica. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Nov;43(4):579–91.
6. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):805–15.
7. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul;85(2):177–89.
8. Marignier R, Cobo Calvo A, Vukusic S. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2017 Jun;30(3):208–15.
9. Carnero Contentti E, López PA, Rojas JI. Emerging drugs for the acute treatment of relapses in adult neuromyelitis optica spectrum disorder patients. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2022;27(1):91–8.
10. Alves CS, Santos FBC, Diniz DS. Correlation between Amerindian ancestry and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMSOD) among patients in Midwestern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022 May;80(5):497–504.
11. Silva GD, Apóstolos-Pereira SL, Callegaro D. Estimated prevalence of AQP4 positive neuromyelitis optica spectrum disorder and MOG antibody associated disease in São Paulo, Brazil. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Feb;70:104488.
12. Lana-Peixoto MA, Talim NC, Pedrosa D, Macedo JM, Santiago-Amaral J. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in Belo Horizonte, Southeast Brazil. *Mult Scler Relat Disord*. 2021

May;50:102807.

13. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica. *Neurology*. 2021 Jan;96(2):59–77.
14. Paolilo RB, Paz JA da, Apóstolos-Pereira SL, Rimkus C de M, Callegaro D, Sato DK. Neuromyelitis optica spectrum disorders: a review with a focus on children and adolescents. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Feb;81(02):201–11.
15. Gmuca S, Hardy DI, Narula S, Stoll S, Harris J, Zhao Y, et al. Validation of claims-based diagnoses of adult and pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder and variations in diagnostic evaluation and treatment initiation. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101488.
16. Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, Reid A, Totonis L, Cutter G, et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2018 Jul;5(4):e468.
17. Papais-Alvarenga RM. Clinical Course of Optic Neuritis in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica. *Arch Ophthalmol*. 2008 Jan;126(1):12.
18. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States. *Arch Neurol*. 2012 Sep;69(9).
19. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):1–16.
20. Orphan.net. Neuromyelitis optica spectrum disorder. 2023.
21. Brasil. Ministério da Saúde. RESOLUÇÃO Nº 563, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2017. 2017.
22. Paul F, Marignier R, Palace J, Arrambide G, Asgari N, Bennett JL, et al. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2023 Jul;10(4).
23. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Daccach Marques V, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice[Mult Scler Relat Disord. 2020 Oct;45:102428]. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jul;52:103026.
24. Nicolas Alonso R, Rivera V, German E, Contentti C, Diaz de Bedoya VFH, Ciampi E, et al.

- Recommendations on NMOSD Treatment in Latin America: Consensus-based RAND/UCLA methodology. In: MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL. SAGE PUBLICATIONS LTD 1 OLIVERS YARD, 55 CITY ROAD, LONDON EC1Y 1SP, ENGLAND; 2023. p. 948-9.
25. Alexion AS e F. Bula Ultomiris®. 2024.
 26. Horizon HTBL. Bula Uplizna®. 2023.
 27. Roche PRF e Q. Bula Enspryng®. 2024.
 28. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos [Internet]. 2014. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
 29. Interfarma - Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Doenças Raras: A urgência do acesso à saúde [Internet]. 2018. Available from: <https://www.interfarma.org.br/wp-content/uploads/2021/04/doencas-raras-a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf>
 30. Saúde CCN de. RESOLUÇÃO Nº 563, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2017. Brasília; 2017.
 31. IBGE IB de G e E. 2023. Projeções da população.
 32. Hjerthen IG, Hacker CT, Pandit L, Sudhir A, Shirkoohi A, Rodriguez-Rivas R, et al. Elsevier - Best clinical paper: Underemployment, work hour reduction, and income loss: A global, multi-centered, cohort study of neuromyelitis optica. J Neurol Sci. 2023 Dec;455:121066.
 33. Jia Z, Dong X, Song S, Guo R, Zhang L, Liu J, et al. Physical, Emotional, Medical, and Socioeconomic Status of Patients With NMOSD: A Cross-Sectional Survey of 123 Cases From a Single Center in North China. Front Neurol. 2021 Sep;12.
 34. Rafiee F, Tarjoman T, Moghadasi AN, Sahraian MA, Azimi A, Rezaeimanesh N, et al. Stressful life events, socioeconomic status, and the risk of neuromyelitis optica spectrum disorder: A population-based case-control study. Mult Scler Relat Disord. 2020 Nov;46:102544.
 35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ [Internet]. 2021 Mar 29;6(7):n71. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
 36. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool

- for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ [Internet]. 2017 Sep 21;358(j4008):j4008. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
37. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):380–2.
 38. Brasil M da S. Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021.
 39. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med. 2019;381(22):2114–24.
 40. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol [Internet]. 2020;19(5):402–12. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30078-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30078-8)
 41. Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, et al. Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar. Neurol Neuroimmunol neuroinflammation. 2023 Jan;10(1).
 42. Yin Z, Qiu Y, Duan A, Fang T, Chen Z, Wu J, et al. Different monoclonal antibodies and immunosuppressants administration in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a Bayesian network meta-analysis. J Neurol. 2023 Jun;270(6):2950–63.
 43. Kong F, Wang J, Zheng H, Cai H, Hua J, Li L. Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials. Front Pharmacol. 2021 Jul;12.
 44. Luitel P, Ghimire A, Upadhyay D, Ojha R. Efficacy of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica: An updated systematic review with meta-analysis. Clin Exp Neuroimmunol. 2022 Nov;13(4):194–207.
 45. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, Torres-Camacho I, Garcia-Cifuentes E, Muñoz O. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. Mult Scler Relat Disord. 2021 May;50:102869.
 46. Xu X, Xie L, Wei L, Li M, Wang H, Zhou H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: A survival meta-analysis of randomized controlled trials. Adv Ophthalmol Pract Res. 2022 Nov;2(3):100064.
 47. Xue T, Yu J, Chen S, Wang Z, Yang Y, Chen Z, et al. Different Targets of Monoclonal Antibodies in

- Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials. *Front Neurol.* 2020 Dec;11.
48. Yamamura T, Weinshenker B, Yeaman MR, De Seze J, Patti F, Lobo P, et al. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Oct;66:104025.
49. Traboulsee A, Kleiter I, Palace J, Fujihara K, Saiz A, Vodopivec I, et al. Long-term Efficacy of Satralizumab in Adults with Aquaporin-4-IgG-seropositive (AQP4-IgG+) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Results from SAKuraMoon (S5. 001). *Neurology.* 2023;100(17_supplement_2):2413.
50. Greenberg BM, Fujihara K, Weinshenker B, Patti F, Kleiter I, Bennett JL, et al. Infection in NMOSD: Analyzing the Patterns of Infection in the SAKura Studies, Satralizumab Post-marketing Data, and NMOSD US PharMetrics Claims Data (P10-14.003). In: *Neurology. AAN Enterprises*; 2024. p. 3283.
51. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMC Med.* 2022 Dec;20(1):23.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas. Diretriz de Avaliação Econômica, 2a Edição. Brasília; 2014.
53. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mult Scler Int.* 2015;2015:1–8.
54. CADTH CDEC. Common Drug Review: Final Recommendation Eculizumab (Soliris): New Indication: Neuromyelitis optica spectrum disorder. 2019.
55. Haute Autorite de Sante (HAS). Soliris (eculizumab) - Avis Economique. 2020.
56. Mealy MA, Mossburg SE, Kim SH, Messina S, Borisow N, Lopez-Gonzalez R, et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Feb;28:64–8.
57. CADTH CA for D and T in H. CADTH Reimbursement Recommendation: Satralizumab (Enspryng): For the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. 2021.
58. Seok JM, Cho E Bin, Lee HL, Cho HJ, Min JH, Lee KH, et al. Clinical characteristics of disabling attacks

- at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. J Neurol Sci. 2016 Sep;368:209–13.
59. Palace J, Eagle N, Leite M, Kielhorn A, Powell L, Johnston K. SA38 Mortality Estimates in Patients With Anti-Aquaporin-4 Autoantibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Value Heal. 2022 Dec;25(12):S490.
 60. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. J Neuroinflammation. 2021 Dec;18(1):208.
 61. SUS CCN de I de T em saúde do. Relatório de recomendação - Natalizumabe para tratamento da Esclerose Múltipla RemitenteRecorrente após primeira falha terapêutica. Brasília; 2020.
 62. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. Moccia M, editor. PLoS One. 2019 Jan;14(1):e0208837.
 63. IBGE IB de G e E. IPCA - Índice Nacional de Preços ao Consumidor. 2024.
 64. Britto APM de, Ferreira MAP, Maciel PP, Moreira LBM. Avaliação econômica do uso de imunoglobulina intra-venosa e de plasmaferese no tratamento da Síndrome de Guillain-Barré no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rev HCPA Fac Med Univ Fed Rio Gd do Sul. 2011;275–80.
 65. Brasil M da S, SCTIES S de CT e IE em S. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
 66. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. BMC Med. 2013 Dec;11(1):80.
 67. SUS CCN de I de T em saúde do. Relatório de recomendação - Inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica positivos para o anticorpo anti-aquaporina 4. Brasília; 2024.
 68. Rivera VM, Hamuy F, Rivas V, Gracia F, Rojas JI, Bichuetti DB, et al. Status of the neuromyelitis optica spectrum disorder in Latin America. Mult Scler Relat Disord. 2021 Aug;53:103083.
 69. Brasil M da S. Relatórios de monitoramento de tecnologias em saúde. 2024.
 70. SUS CCN de I de T em saúde do. Consultas Publicas. 2024.
 71. NICE NI for H and CE. 2024. Technology appraisal. Satralizumab for preventing relapses in neuromyelitis optica spectrum disorders (terminated appraisal).
 72. SMC SMC. Medicines advice - satralizumab (Enspryng). 2024.

73. Inframed. Inframed. 2024.
74. PBAC PBAC. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
75. HAS HA de S. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - ENSPRYNG (satralizumab). 2022.
76. G-BA GB. Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Satralizumab (neuromyelitis optica spectrum disorders, anti-aquaporin4IgG seropositive, ≥ 12 years). 2022.
77. Rocha B, Gambe G, Souza V. Vamo falar de NMO? - Pesquisa indica cenário nacional e desafios relacionados a Neuromielite Óptica. 2024.
78. ARAUJO RV, SILVEIRA BR, MARTIN GES, GAMBA G. NMOSD leads to unemployment in high educational level people with NMOSD (pwNMOSD): results of an online survey with 146 NMOSD patients. 2023;
79. Domingues KNP, Apostolos-Pereira SL, Araujo RV, Callegaro D. NMOSD patients have impaired quality of life due to physical and emotional limitations. In: Proceedings of the BCTRIMS 24th Annual Meeting. Galoa; 2023.
80. Zhou Q, Jin J fen, Zhu L ling, Chen M, Xu H min, Wang H fen, et al. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. Patient Prefer Adherence. 2015 Jul;923.
81. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. Patient - Patient-Centered Outcomes Res. 2015 Apr;8(2):145-53.
82. Anschau F, Bedin S, Kopittke L, De Camargo Martins T, Grigolon R, Monteiro I, et al. BREAST CANCER ASSISTANCE JOURNEY FROM THE PERSPECTIVE OF THE PUBLIC HEALTHCARE SERVICE OF RIO GRANDE DO SUL. J Assist Farm E Farm. 2024 Apr;9(2).
83. Brasil M da S. Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA-SUS). Boletim de Produção Ambulatorial - Consolidado. 2024.
84. LTDA EBMD. Anti-Aquaporina 4 (IgG). 2024.
85. ANVISA AN de VS. Anti-Aquaporina 4 (IgG).
86. Saúde M da. Diretrizes Metodológicas. Diretriz de Avaliação Econômica. 2a Edição. Brasília; 2014.

87. Saúde M da, SCTIES S de CT e IE em S, DGITS D de G e I de T em S. Relatório de recomendação: Inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica positivos para o anticorpo anti-aquaporina 4. 2024.
88. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística I. 2021. Tábua de mortalidade.
89. Brasil M da S. Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA-SUS). Boletim de Produção Ambulatorial - Consolidado. 2024.

ANEXO 1 - Medicamentos aprovados em bula para DENMO no Brasil

Abaixo apresentamos as características dos três medicamentos com aprovação em bula para DENMO no Brasil.

Tabela 27. Características dos medicamentos com indicação para DENMO no Brasil

	Inebilizumabe (26)	Satralizumabe (27)	Ravulizumabe (25)
Indicação	Como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com distúrbios do espectro da neuromielite óptica (denmo) que são soropositivos para a AQP4-IgG.	Em monoterapia ou em combinação com terapia imunossupressora para o tratamento de doenças do espectro da neuromielite óptica (DENMO) em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade Soropositivos IgG-AQP4.	Pacientes adultos com doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO) positivos para anticorpos AQP4+.
Mecanismo de Ação	Depleção de células B (Anti-CD19)	Inibidor do receptor interleucina-6 (IL-6R)	Inibidor de complemento C5
Via de administração	IV	SC	IV
Posologia	Doses iniciais infusão intravenosa de 300 mg (3 frascos de 100 mg) seguida, 2 semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300 mg. Doses de manutenção: infusão intravenosa de 300 mg a cada 6 meses.	Doses iniciais: 120 mg de injeção SC a cada duas semanas nas três primeiras Administrações (primeira dose na semana 0, segunda dose na semana 2 e terceira dose na semana 4). Doses de manutenção: 120 mg de injeção SC a cada quatro semanas.	Peso dependente Dose inicial: de 2.400 à 3.000 mg Doses de manutenção: de 3.000 à 3.600 mg a cada 8 semanas Infusão de aproximadamente 2h
Contra indicações	- Hipersensibilidade ao princípio ativo inebilizumabe ou a qualquer um dos excipientes da formulação - Infecção ativa grave, incluindo infecção crônica	Hipersensibilidade conhecida à satralizumabe ou qualquer um de seus excipientes.	Se tem alergia ao ravulizumabe, às proteínas murinas, outros anticorpos monoclonais, ou a qualquer outro

	Inebilizumabe (26)	Satralizumabe (27)	Ravulizumabe (25)
	ativa como, por exemplo, hepatite B • Tuberculose ativa ou latente não tratada • História de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) • Estado imunocomprometido grave • Malignidades ativas	• Pacientes com infeções graves ativas.	componente deste medicamento (indicados na composição). • Se não foi vacinado contra a infeção meningocócica (a menos que tome antibióticos para reduzir o risco de infeção até 2 semanas após ter sido vacinado). • Se tem uma infeção meningocócica.

Elaboração própria do autor.

ANEXO 2 - Tabelas de resultados dos estudos SakuraStar e SakuraSky

Tabela 28. Resultados dos desfechos do estudo SakuraSky

Desfecho	Grupo satralizumabe (N=41)	Grupo placebo (N=42)	Hazard ratio ou diferença (IC 95%)	Valor de p
Desfecho primário				
Análise primária: surto definido por protocolo – n (%) [†]	8 (20)	18 (43)	0,38 (0,16 a 0,88)	0,02
Análise de sensibilidade^{**}				
Modelo 1	-	-	0,34 (0,14 a 0,78)	0,01
Modelo 2	-	-	0,37 (0,16 a 0,86)	0,03
Modelo 3	-	-	0,44 (0,20 a 0,95)	0,04
Modelo 4	-	-	0,35 (0,15 a 0,81)	0,02
Desfechos secundários-chave§				
Variação do escore EVA para dor na semana 24	0,35 ±4,52	-3,73 ±4,12	4,08 (-8,44 a 16,61)	0,52
Variação do escore FACIT-F na semana 24	0,02 ±2,00	3,12 ±1,79	-3,10 (-8,38 a 2,18)	-
Outros desfechos				
Taxa anualizada de surtos (IC 95%)	0,11 (0,05 a 0,21)	0,32 (0,19 a 0,51)	0,34 (0,15 a 0,77)¶	-
Variação do escore SF-36 na semana 24II				
Número de pacientes	29	28	-	-
Variação no componente físico do escore	1,10	2,46	-	-
Variação no componente mntal do escore	-0,03	2,28	-	-
Variação do escore EQ-5D na semana 24II				
Número de pacientes	28	29	-	-
Variação do escore	-0,002	0,04	-	-
Variação do escore da escala de Rankin na semana 24II				
Número de pacientes	29	29	-	-
Variação do escore	-0,03	-0,05	-	-
Variação do escore Zarit Burden Interview na semana 24II				
Número de pacientes	7	9	-	-
Variação do escore	-6,97	-7,06	-	-
Variação do escore EDSS na semana 24II				

Desfecho	Grupo satralizumabe (N=41)	Grupo placebo (N=42)	Hazard ratio ou diferença (IC 95%)	Valor de p
Número de pacientes	29	29	-	-
Variação do escore	-0,10	-0,21	-	-
Variação da acuidade visual de acordo com o gráfico de Snellen na semana 24				
Número de pacientes	29	30	-	-
Variação no olho direito	0,04	-0,06	-	-
Variação no olho esquerdo	0,06	-0,01	-	-

*: Dados com $\pm$ representam média $\pm$ erro padrão. Hazard ratios apresentados são referentes às análises primária e de sensibilidade. Diferenças são demonstradas para variações nos escores EVA e FACIT-F, e para taxa anualizada de surtos. †: A análise foi realizada utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox para hazard ratio e um teste log-rank bilateral para o valor de p estratificado de acordo com a taxa anualizada de surto no baseline e a região geográfica. ‡: No modelo 1, foi aplicada imputação múltipla com um modelo de Kaplan-Meier com 100 iterações. No modelo 2, foi aplicada imputação múltipla com um modelo de riscos proporcionais de Cox com 100 iterações. No modelo 3, foi aplicada imputação múltipla com um modelo de Kaplan-Meier com 100 iterações. No modelo 4, foi aplicada imputação múltipla com um modelo de riscos proporcionais de Cox com 100 iterações. §: Valores são médias ajustadas com base na análise de covariância com imputação múltipla hot-deck randomizada com 100 iterações. O grupo de tratamento foi incluído como efeito fixo, com medidas no baseline e fatores de estratificação como covariáveis. ¶: A diferença foi ajustada para a taxa anualizada de surtos no baseline e região geográfica com o uso de um modelo de regressão de Poisson. ||: Valores são médias ajustadas da análise de medidas repetidas no modelo de efeito misto. As interações por grupo de tratamento, visita especificada por protocolo e tratamento por visita foram incluídas como efeitos fixos, as medidas no baseline e fatores de estratificação como covariáveis, e visitas foram incluídas como uma medida repetida. Foi utilizada uma matrix de covariância não estruturada. Abreviações: IC: intervalo de confiança; EVA: escala visual analógica; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; SF-36: Short form-36; EDSS: Expanded Disability Status Scale.

Adaptado de Yamamura et al., 2019 (39)

Tabela 29. Resultados dos desfechos do estudo SakuraStar

Desfecho	Grupo satralizumabe		Grupo placebo		Diferença (IC 95%)
	Pacientes (n=63)	Variação em relação ao baseline (IC 95%)	Pacientes (n=32)	Variação em relação ao baseline (IC 95%)	
Desfecho primário					
Surto/ataque definido por protocolo	19 (30%)	-	16 (50%)	-	HR: 0,45 (0,23 a 0,89) p=0,018
Desfechos secundários					
Variação do escore EVA para dor na semana 24, média**	62	-2,74 (-11,20 a 5,73)	32	-5,95 (-15,55 a 3,65)	3,21 (-5,09 a 11,52)
Variação do escore FACIT-F na semana 24, média **	62	5,71 (2,51 a 8,91)	32	3,60 (-0,01 a 7,22)	2,11 (-1,01 a 5,22)
Taxa anualizada de surtos	63	0,17 (0,10 a 0,26)	32	0,41 (0,24 a 0,67) §	0,41 (0,21 a 0,79)
Variação do escore SF-36 na semana 24, média					
Resumo do componente físico, escore	54	2,54 (0,26 a 4,82)	20	3,59 (0,63 a 6,55)	-
Resumo do componente mental, escore	54	4,84 (1,54 a 8,13)	20	1,39 (-2,86 a 5,65)	-
Capacidade funcional	54	3,59 (0,86 a 6,31)	20	4,24 (1,02 a 7,46)	-
Aspectos físicos	54	4,31 (0,97 a 7,64)	20	4,89 (0,64 a 9,14)	-
Dor	54	0,90 (-2,40 a 4,20)	20	0,43 (-3,66 a 4,51)	-
Estado geral de saúde	54	3,24 (-0,07 a 6,54)	20	2,69 (-1,23 a 6,61)	-
Vitalidade	54	5,81 (2,33 a 9,28)	20	3,35 (-1,05 a 7,75)	-
Aspectos sociais	54	4,89 (1,05 a 8,73)	20	4,60 (-0,32 a 9,52)	-
Aspectos emocionais	54	5,08 (0,98 a 9,18)	20	0,98 (-4,44 a 6,39)	-
Saúde mental	54	3,56 (0,82 a 6,30)	20	2,07 (-1,51 a 5,64)	-
Escores EQ-5D semana 24, média	53	0,03 (-0,03 a 0,10)	20	0,04 (-0,05 a 0,12)	-
Timed 25-foot walk speed semana 24, média	53	0,0004 (-0,0118 a 0,0127)	19	0,0006 (-0,0137 a 0,0150)	-
Escala de Rankin modificada na semana 24, média	54	-0,03 (-0,29 a 0,23)	19	-0,19 (-0,52 a 0,13)	-
Escore Zarit Burden Interview na semana 24, média	4	-6,24 (-31,78 a 19,29)	6	-3,61 (-19,47 a 12,25)	-

Desfecho	Grupo satralizumabe		Grupo placebo		Diferença (IC 95%)
	Pacientes (n=63)	Variação em relação ao <i>baseline</i> (IC 95%)	Pacientes (n=32)	Variação em relação ao <i>baseline</i> (IC 95%)	
Escore EDSS na semana 24, média	53	-0,34 (-0,62 a -0,05)	20	-0,17 (-0,52 a 0,19)	-
Acuidade visual (tabela Snellen) semana 24					
Olho direito	53	0,01 (-0,15 a 0,17)	20	-0,10 (-0,32 a 0,12)	-
Olho esquerdo	53	0,04 (-0,19 a 0,27)	20	0,08 (-0,19 a 0,34)	-
Acuidade visual baixo contraste (tabela Sloan baixo contraste) semana 24					
100%	49	0,6 (-3,8 a 5,1)	19	-0,4 (-4,8 a 4,0)	-
2,5%	49	4,2 (-1,7 a 10,1)	19	0,7 (-5,4 a 6,7)	-
1,25%	49	-1,4 (-6,4 a 3,7)	19	-4,0 (-9,7 a 1,7)	-

Dados são n (%) ou n (IC 95%), exceto quando especificado. HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; EVA: escala visual analógica; FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; SF-36: *Short form-36*; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*. *Dados de do *baseline* para EVA e FACIT não estavam disponíveis para um paciente no grupo satralizumabe. *Escore EVA para a semana 24 foram imputados para 10 pacientes no braço satralizumabe e para 12 pacientes no braço placebo. *Escore de FACIT-F na semana 24 foram imputados para 9 pacientes no braço satralizumabe e para 12 pacientes no braço placebo.

Adaptado de Traboulsee *et al.*, 2020 (40)

ANEXO 3 – Estudos excluídos

Tabela 30. Características dos estudos excluídos

Autor	Título	Motivo de exclusão
Weinshenker et al., (2020)	Infection rates with satralizumab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Results from the phase 3 Sakura studies	Desenho de estudo. Análise secundária
Greenberg et al., (2020)	Efficacy of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Results from open-label extension periods of Sakurasky and Sakurastar	Desenho de estudo. Análise secundária
Palace et al., (2020)	Effect of satralizumab on relapse severity in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Results from the phase iii sakura studies	Desenho de estudo. Análise secundária
Wingerchuk et al. (2022)	Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	Comparador não adequado
Bennet et al., 2021	Efficacy and Safety of Satralizumab in Adults with AQP4-IgG Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Results from the Phase 3 SAKura Studies	Comparador. Agrega populações com protocolos de seguimento com uso de imunossupressor
Haskova et al., (2021)	Efficacy and safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Results from open-label extension periods of Sakura Sky and Sakura Star	Desenho de estudo. Análise secundária
Traboulsee et al., (2021)	Satralizumab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and concomitant autoimmune disease	População. Associada a uma ou mais doenças autoimunes concomitantes
Bennet et al., 2021	Satralizumab in adults with AQP4-IgG seropositive NMOSD: Efficacy and safety results from the phase 3 SAKura studies	Desenho de estudo. Análise secundária
Kharel et al., (2021)	Safety and efficacy of interleukin-6-receptor inhibitors in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis.	Comparador não adequado
Luo et al., 2022	Comparison on the effect of seven drugs to prevent relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders: A modeling analysis of literature aggregate data.	Desenho de estudo
Traboulsee et al., 2023	Long-term Efficacy of Satralizumab in Adults with Aquaporin-4-IgG-seropositive (AQP4- IgG+) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Results from Sakura Moon	Desenho de estudo
Luo et al., 2023	Effectiveness and Safety of Immunosuppressive Drug Therapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: An Overview of Meta-Analyses and Systematic Reviews	Desenho de estudo.
Yamamura et al., (2022)	Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar	Desenho de estudo e comparador inadequado
Moghaddam et	Long-term efficacy and safety of satralizumab in adults	Desenho de estudo. Análise

Autor	Título	Motivo de exclusão
al., (2022)	with AQP4-IgGseropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): results from the Phase 3 SAKura studies	secundária
Kleiter et al., 2022	Long-term Efficacy of Satralizumab in Aquaporin-4-IgG-seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder(NMOSD): Results from the Open-label Extension Periods of SAKuraSky and SAKuraStar	Desenho de estudo. Resultados de extensão dos estudos primários
Greenberg et al., (2022)	Long-term Safety of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Results from the Phase 3 SAKuraSky and SAKuraStar Studies	Desenho de estudo. Análise secundária
Wingerchuk	Indirect comparison analysis of FDA-approved treatment options for adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder	Comparador não adequado
Duchow et al., (2021)	Satralizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder.	Desenho de estudo. Revisão de literatura
Levy et al., 2022	Quantifying the relationship between disability progression and quality of life in patients treated for NMOSD: Insights from the SAKura studies.	Desenho de estudo. Avaliam incapacidade e qualidade de vida em pacientes com NMOSD
Palace et al., (2020)	Satralizumab in first incident treatment-naïve AQP4-IGG seropositive nmosd patients enrolled to sakurastar: A case series	Desenho de estudo. Série de casos
Araki et al., 2019	Efficacy & Safety of satralizumab in subgroup of Asian-region patients with NMOSD in SAKuraSky study	População restrita a região da Ásia

Elaboração própria do autor.

ANEXO 4 – Estudos epidemiológicos

Estudos sobre prevalência da DENMO no Brasil identificados durante busca na literatura por informações epidemiológicas nacionais e internacionais sobre DENMO.

Tabela 31. Estudos sobre prevalência da DENMO no Brasil

Estudo	Local	Taxa EM:DENMO	Prevalência geral DENMO	Prevalência APQ4+	Percentual soropositividade APQ4+
Silva et al 2023 (11)	São Paulo, São Paulo	7,28	-	2,1/100.000	-
Lana-Peitoxo et al 2021 (12)	Belo Horizonte, Minas Gerais	4,06	4,52/100.000 (IC95% 3,72-5,43)	-	67,2% (IC95% 54,0%-78,7%)
Alves et al 2022 (10)	Goiás	NR	0,79/100.000	-	35,4%

Legenda: APQ4+: anticorpo anti-aquaporina-4 soropositivo; EM: esclerose múltipla; DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica; NR: não reportado.

Elaboração própria do autor.

Estudo selecionado sobre percentual de pacientes APQ4+ soropositivos.

Tabela 32. Estudo selecionado sobre percentual de pacientes APQ4+ soropositivos

Estudo	Local	N pacientes	Percentual APQ4+
Rivera et al 2021 (68)	América do Sul	1.362 pacientes	58,2%

Legenda: APQ4+: anticorpo anti-aquaporina-4 soropositivo. **Elaboração** própria do autor.

ANEXO 5 - Modelo de custo utilidade por estado EDSS

Conforme exposto anteriormente, foi realizada uma análise simplificada de um modelo semelhante ao avaliado previamente pela Conitec, baseado escala EDSS para a refletir a evolução da DENMO. Desta forma, apresentamos, nesta seção, a análise de custo-utilidade em um modelo que considera estados de transição baseados na escala EDSS, avaliando satralizumabe em comparação aos cuidados padrão, ou seja, sem utilização de medicamento modificador da doença.

A análise apresentada é uma análise de custo-utilidade, em que os desfechos são custos e QALY. O guideline CHEERS (51) e as Diretrizes do MS para estudos de Avaliação Econômica (86) foram utilizados para realizar esta avaliação. As principais características do modelo são descritas no quadro abaixo.

Tabela 33. Características da análise de custo-utilidade, modelo EDSS

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade
População-alvo	Adultos e adolescentes a partir de 12 anos com doenças do espectro da neuromielite óptica (DENMO)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Cuidado padrão, sem medicamento modificador da doença
Horizonte temporal	50 anos (assume-se que seja o tempo de vida, considerando a idade média de entrada dos pacientes no modelo)
Taxa de desconto	5%
Desfecho de saúde	Anos de vida ajustado pela qualidade
Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Foram utilizados dados de utilidade obtidos nos centros de pesquisa do estudo SAKuraStar
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de Markov, baseado na progressão da doença, mensurada através da progressão na escala EDSS
Pressupostos do modelo	Duração do ciclo: 4 semanas. Foi assumida a mesma taxa de mortalidade para ambos os braços, a depender do estado de saúde. As doses dos medicamentos foram calculadas com base nas bulas registradas na ANVISA. HR para ocorrência de surto, bem como taxa de surtos, obtidos a partir de estudo clínico randomizado.

População Alvo

A população foi definida de acordo com a indicação pleiteada, conforme bula aprovada pela ANVISA de satralizumabe em monoterapia, para o tratamento de pacientes com DENMO AQP4+.

Horizonte temporal

O modelo tem horizonte temporal de 50 anos, divididos em ciclos de quatro semanas, o que assumimos ser equivalente ao tempo de vida, visto que os pacientes entram no modelo com 42,7 anos, idade média de linha de base do estudo SakuraStar (40). Além disso, assume-se que 75% dos pacientes são mulheres (53).

Perspectiva de análise

Modelo desenvolvido na perspectiva do SUS.

Intervenção

Satralizumabe em monoterapia, aplicação subcutânea a cada quatro semanas, após três injeções iniciais administradas a cada duas semanas.

Comparador

Uma vez que não há tratamento incorporado para o tratamento da DENMO, e não existe PCDT para doença, foi considerado como comparador o cuidado padrão, sem medicamento modificador da doença.

Desconto

Foram aplicados 5% de desconto tanto para custos quanto para parâmetros de efetividade, de acordo com a recomendação da Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (86).

Estrutura do modelo

Para realização desta análise de custo-utilidade, foi desenvolvido um modelo de Markov em Microsoft Excel. A estrutura do modelo é baseada na análise econômica previamente avaliada pela CONITEC para o tratamento da DENMO (87).

Na abordagem considerada, foi adotado um modelo de Markov para simular a evolução natural da doença, com a ocorrência de surtos e piora persistente dos sintomas. A piora persistente da doença pode ser definida como um aumento na escala EDSS, usada para avaliar o acúmulo de incapacidade e progressão da doença ao longo do tempo. A escala EDSS varia de 0 a 10 (sendo 0 atribuído a pessoas com plena capacidade funcional e 10 atribuído à morte) e, quando um paciente com DENMO sofre um surto, há uma variação na escala que, se permanente, reflete a progressão da doença.

Neste modelo, a cada ciclo de simulação, os pacientes estão sob risco de sofrer um surto da doença, de acordo com o tratamento recebido, podendo progredir ou se manter no mesmo nível da escala EDSS. Pacientes estáveis são aqueles que não sofrem um surto, mas, a cada ciclo do modelo, têm risco de sofrer um surto da doença de acordo com o tratamento que recebem. Já os pacientes que sofrem um surto apresentam uma probabilidade de progredir na escala EDSS, incluindo mais de 1 ponto na escala a cada surto. Por fim, pacientes podem progredir para a morte, com probabilidades adequadas ao tratamento e estado de saúde em que se encontram, a qualquer momento da simulação.

Na simulação, os pacientes são alocados a cada intervenção de interesse (satralizumabe ou cuidado padrão). Para pacientes tratados com satralizumabe, a cada ciclo do modelo, assume-se um percentual de descontinuação do tratamento; em caso de descontinuação, estes pacientes passam a receber o cuidado padrão.

Distribuição inicial por EDSS

A distribuição inicial dos pacientes pelos estados de EDSS foram definidos de acordo com dados não publicados do estudo SAKuraStar, que avaliou a eficácia de satralizumabe em monoterapia para pacientes com DENMO, conforme descrito na Tabela 34.

Tabela 34. Distribuição inicial dos pacientes por EDSS

EDSS	Pacientes
0	0%
1	9,4%
2	14,1%
3	31,3%
4	21,9%
5	4,7%
6	18,7%

Probabilidades de progressão

Taxa anualizada de surto

A taxa anualizada de surtos foi obtida a partir de um modelo de regressão binomial negativa usando dados obtidos durante o período duplo-cego do estudo SAKuraStar (40). Para o braço de cuidados padrão, 13 de 23 pacientes sofreram um surto durante o período duplo-cego do estudo. Através do modelo, calculou-se taxa anualizada de surtos ajustada em 2,85, e o risco relativo (RR) calculado para satralizumabe foi de 0,096 (IC 95% 0,02 – 0,473).

Progressão na escala EDSS após um surto

Pacientes que sofrem um surto de DENMO tem um risco aumentado de progressão de EDSS. A modelagem da progressão com base na escala EDSS baseou-se nos dados apresentados pelo relatório de recomendação da Conitec Nº 907 (87), conforme descrito na Tabela 35. Foi considerado que a progressão após o surto seria independente do tipo de tratamento a que está submetido o paciente. Assim, os dados da tabela a seguir são utilizados para ambos os braços de análise, sendo a diferença entre eles definida de acordo com a taxa anualizada de surtos.

Tabela 35. Variação da escala EDSS após um surto de DENMO

Variação de pontos	% de pacientes
Manutenção do estado na escala EDSS	63,7%
EDSS +1	21,3%
EDSS +2	6,0%
EDSS +3	3,0%
EDSS +4	6,0%
EDSS +5	0,0%

Adaptado de CONITEC et al., 2024 (87).

Mortalidade

O modelo utiliza duas fontes de mortalidade:

- Mortalidade geral: definida através das tábuas de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de 2021 (88);
- Mortalidade relacionada a DENMO: o modelo considera que aqueles pacientes que atingem EDSS igual a 10 são removidos do modelo por morte relacionada a DENMO.

Qualidade de vida

Os dados de utilidade foram obtidos por meio de dados não publicados do estudo SAKuraStar, que avaliou a qualidade de vida dos pacientes do estudo de acordo com seu nível de EDSS. Os pacientes ainda podem sofrer perda temporária de qualidade de vida resultantes de surtos, no valor de -0,071 (40,56) (Tabela 36).

Tabela 36. Valores de qualidade de vida

Estado na Escala EDSS ou Evento	Valores de utilidade
EDSS 0	0,91
EDSS 1	0,75
EDSS 2	0,76
EDSS 3	0,72
EDSS 4	0,64
EDSS 5	0,55
EDSS 6	0,45
EDSS 7	0,33
EDSS 8	-0,01
EDSS 9	-0,16
Perda temporária de qualidade de vida por surto	-0,071

Descontinuação de tratamento

A probabilidade de descontinuação de satralizumabe ao longo do tempo foi extrapolada a partir da curva de Kaplan-Meier do Tempo até a Interrupção do Tratamento usando dados do estudo SAKuraStar, através de uma curva paramétrica do tipo exponencial. Desse modo, calculou-se a probabilidade de descontinuação por ano, a qual foi então estimada em 0,5% a cada ciclo de 4 semanas.

Custos

Custos de Manejo da Doença

Para os custos de manejo da doença por estado de EDSS e para o custo de tratamento dos surtos, utilizou-se os dados do estudo de microcusteio conduzido para o relatório de recomendação da Conitec N° 907 (87), no qual descreve-se o levantamento e estimativa da utilização de recursos para o manejo da doença estável, por faixa de EDSS, através de um painel de consenso especialistas do Brasil. O padrão de uso de recursos foi então precificado de acordo com os custos de cada item pela Tabela SIGTAP e pelo Banco de Preços em Saúde do Governo Federal. A Tabela 37 apresenta os valores consolidados, que já incluem custos com internações, consultas, exames, procedimentos clínicos, medicamentos (excluindo o custo da intervenção em estudo, descrito a seguir) e órteses, próteses e materiais especiais (OPMEs).

Tabela 37. Custo anual do manejo da doença por estado de EDSS

Escala EDSS	Custo anual (R\$)
EDSS 0-3	1.537,04
EDSS 4-5	2.979,45
EDSS 6-9	5.035,25
Surto	5.693,78

Custos com satralizumabe

O custo do medicamento foi considerado o preço proposto para incorporação de R\$ 26.633,18 por seringa preenchida. No primeiro ciclo, cada paciente utiliza três seringas. Nos demais, uma seringa é utilizada.

Resultados

No período de 50 anos, o tratamento com satralizumabe resultou em ganho de 5,77 QALYs não descontados e 3,43 QALYs descontados, resultando em RCUI não descontado de R\$ 738 mil por QALY e descontado de R\$ 803 mil por QALY (Tabela 38).

Tabela 38. Resultado da análise de custo-utilidade, considerando preço proposto (modelo EDSS)

	Cuidados padrão	Satralizumabe	Incremental
Custos	89.519	4.351.570	4.262.052
QALYs	1,70	7,48	5,77
ICER			738.057,11
Custos descontado	77.585,51	2.832.899,24	2.755.314
QALYs descontados	1,70	5,13	3,43
ICER			803.407,72

Ao considerar o preço proposto de satralizumabe incluindo a desoneração de impostos e mantendo-se o mesmo desconto proposto (R\$ 18.976,47), o tratamento com satralizumabe resulta em uma RCUI de aproximadamente R\$ 572 mil por QALY (Tabela 39).

Tabela 39. Resultado da análise de custo-utilidade, considerando preço desonerado (modelo EDSS)

	Cuidados padrão	Satralizumabe	Incremental
Custos	89.519	3.135.520	3.046.002
QALYs	1,70	7,48	5,77
RCUI			527.474,40
Custos descontado	77.585,51	2.039.767,16	1.962.182
QALYs descontados	1,70	5,13	3,43
RCUI			572.142,43

ANEXO 6 – Informações sobre o teste AQP4

O kit para o teste de dosagem para o anticorpo anti-aquaporina 4 (AQP4) possui registro na Anvisa conforme detalhamento abaixo (84,85). Este kit de teste fornece uma determinação qualitativa ou semiquantitativa, *in vitro* de anticorpos humanos da imunoglobulina de classe IgG anti aquaporina-4 (AQP-4) em amostras de sangue dos doentes para apoiar o diagnóstico da DENMO. A técnica utilizada é fluorescência e é avaliada utilizando um microscópio de fluorescência, tecnologia essa já presente na rede de atendimento do Sistema Único de Saúde (vide item 2 abaixo).

1. Detalhes técnicos:

Código do Produto:	FA 1128-####-50
Registro MS/ANVISA:	10338930095
Técnica:	IFA
Nome:	Anti-Aquaporina 4
Indicação:	Diagnóstico para Neuromielite Óptica (NMO)
Amostra:	Soro, Plasma, LCR
Apresentação:	10 x 05 (50 testes), 10 x 10 (100 testes)

Código do produto: FA 1128-####-50 (84).

Registro MS/ANVISA: 10338930095 (contém bula oficial do produto descrito) (85).

2. **Mapa da rede com infraestrutura de Imunofluorescência indireta (89):**

Foi realizada uma busca por estabelecimentos de saúde que realizam testes de imunofluorescência indireta no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Para isso, foram selecionados todos os registros do Boletim de Produção Ambulatorial - Consolidado do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) referentes aos seguintes procedimentos nos últimos três anos (até 14 de junho de 2024):

- 02.13.01.024-0 - Imunofluorescência Indireta para Identificação de Leptospiras (Leptospirose)

- 02.13.01.025-9 - Imunofluorescência Indireta para Identificação da Rickettsia Rickettsii (Febre Maculosa)
- 02.13.01.026-7 - Imunofluorescência Indireta para Identificação de Plasmodios (Malaria)
- 02.13.01.027-5 - Imunofluorescência Indireta para Identificação do Shistosoma Mansoni

Foram identificados 57 estabelecimentos que realizaram um total de 42.655 testes de imunofluorescência indireta neste período (Figura 18).

Desta forma, conclui-se que o SUS detém o conhecimento e infraestrutura para realizar a testagem em escala adequada para assistir aos pacientes que necessitarem, faltando apenas a disponibilização do kit comercial específico para o teste de AQP4.

Figura 18. Estabelecimentos que realizam o teste de imunofluorescência indireta no SUS

Estabelecimento	UF
2476835 - LABORAT CENTRAL DE SAUDE PUBL DO EST DE RORAIMA LACEN RR	RR
7953321 - GERENCIA MUNICIPAL DE ENDEMIAS	AM
3532259 - LACEN LABORATORIO CENTRAL DE SAUDE PUBLICA DE SERGIPE	SE
2047489 - LABORATORIO MUNICIPAL DE PIRACICABA	SP
0012424 - LACEN	ES
3141446 - COORDENADORIA DE VIGILANCIA EM SAUDE COVISA	SP
7076215 - LABORATORIO MANOEL SANTIAGO DOS SANTOS	SE
6511848 - LAB ZOONOSES E DOENCAS TRANSMITIDAS POR VETORES LABZOO	SP
0026948 - HOSPITAL INFANTIL JOAO PAULO III	MG
2009129 - LABORATORIO DE SAUDE PUBLICA LACEN	AL
9147802 - CENTRO DE REFERENCIA E APOIO DIAG DR DARIO NUNES DA SILVA	PA
2496860 - LABORATORIO CENTRAL PORTO VELHO LACEN	RO
2159686 - CEMAS CENTRO MUNICIPAL DE APOIO A SAUDE	MG
2449641 - HGM HOSPITAL GERAL MUNICIPAL DR MARCOLINO JR	MA
2712075 - LAB CENTRAL DE SAUDE PUB DR MILTON BEZERRA SOBRAL LACEN	PE
2079798 - HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNICAMP DE CAMPINAS	SP
2458292 - HOSPITAL PRESIDENTE VARGAS	MA
6053858 - COMPLEXO HOSPITALAR PREFEITO EDIVALDO ORSI	SP
0011371 - LACEN DF	DF
2731967 - CISCENOP	PR
2012618 - UNIDADE HOSPITALAR DE LABREA	AM
0009628 - HOSPITAL MUNICIPAL DR JOSE DE CARVALHO FLORENCE	SP
2192896 - HOSPITAL METROPOLITANO ODILON BEHRENS HOB	MG
7229933 - LABORATORIO PUBLICO MUNICIPAL	ES
2808579 - HOSPITAL DE PEQUENO PORTE DE CUJUBIM	RO
6679374 - CENTRO DE SAUDE III	SP
2119966 - UNIDADE BASICA DE SAUDE DE ALMENARA	MG
2402947 - CENTRO MUNICIPAL DE ESPECIALIDADES	ES
0046841 - LABORATORIO EPIDEMIOLOGICO SMS SJDR	MG
2533871 - AME ARI JAEGER	MT
2399350 - LACEN ESTADUAL LABORATORIO CENTRAL DE SAUDE PUBLICA	PB
2716097 - COMPLEXO HOSPITALAR IRMA DULCE O S S	SP
2748746 - UMS OSWALDO PIMENTEL DE CAMARGO	SP
0493724 - LABORATORIO MUNICIPAL DE SANTA GERTRUDES	SP
2693615 - LABORATORIO CENTRAL	RN
7966660 - UNIDADE DE VIGILANCIA EM SAUDE DE MAGALHAES BARATA	PA
2062704 - USF ANTONIO JOSE PONTIN JD ALVORADA	SP
2860376 - UPA CHARLES FREDERICO FUMIERI	MT
2766779 - SES RJ LACENN RJ LABORATORIO CENTRAL NOEL NUTELS	RJ
6439918 - LABORATORIO MUNICIPAL ROGERIO ZATTAR	SC
0005428 - INSTITUTO COUTO MAIA	BA
0954357 - AMBULATORIO DE ATENCAO ESPEC REGIONALIZADO EM HANSENIASE	MT
2318628 - HOSPITAL MUNICIPAL DE PARAGOMINAS	PA
2330342 - NUCLEO TECNICO DE VIGILANCIA EM SAUDE NTVS	PA
2591774 - PRONTO ATENDIMENTO	PB
5323770 - LABORATORIO MUNICIPAL DE FRONTEIRA DE SAO BORJA	RS
6931960 - UPA CODO	MA
7082886 - HOSPITAL DR JOSE MARIA MORAIS	MG
2017652 - UNIDADE HOSPITALAR DE CASTANHO	AM
2042959 - UBS JOAQUIM ROSSINI	SP
2146355 - HOSPITAL DE CLINICAS DE UBERLANDIA	MG
2203162 - CENTRO DE SAUDE DE CAMPO AZUL	MG
2393093 - LABORATORIO MUNICIPAL DE ARIPIJANA	MT
6572367 - AME ARACATUBA DR OSCAR GURJAO COTRIM	SP
7099371 - UPA SINOP DRA ANETE MARIA MOTA MARIA	MT
9179534 - MADRELAB	SC
9680977 - HOSPITAL MUNICIPAL DE APARECIDA DE GOIANIA HMAP	GO