

Brasília, DF | Fevereiro de 2025

# Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO

Nº XXX

**Teste de detecção de anticorpos anti-aquaporina 4 em CBA  
para o diagnóstico do distúrbio do espectro da neuromielite  
óptica (DENMO)**

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.  
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde  
– SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
(Nuclimed/HCPA)

Cláudia Lima Vieira

Alícia Dorneles Dornelles

Cecília de Oliveira Carvalho Faria

Arthur Minas Alberti

Julia Milke

Fernando Silvestre Azambuja

Sofia Guerra

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Joana Ferreira da Silva - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

#### **Perspectiva do paciente**

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

#### **Revisão**

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

#### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTIS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Fluxograma do processo de elegibilidade .....	21
<b>Figura 2.</b> Avaliação do risco de viés dos estudos de acurácia diagnóstica .....	24
<b>Figura 3.</b> Representação do modelo econômico utilizado .....	33
<b>Figura 4.</b> Análise de sensibilidade.....	38
<b>Figura 5.</b> Resultado da análise de sensibilidade probabilística .....	38

## Lista de Quadros

<b>Quadro 1:</b> Critério diagnóstico Wingerchuk e colaboradores em 1999 (12) .....	12
<b>Quadro 2.</b> Critérios diagnósticos DENMO de acordo com Wingerchuk e colaboradores em 2006 (12) .....	13
<b>Quadro 3:</b> Critérios diagnósticos DENMO de acordo com IPND (13).....	13
<b>Quadro 4:</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	15
<b>Quadro 5.</b> Descrição do formato do teste anti-AQP4 em avaliação neste relatório e do teste anti-APQ4 com registro vigente no site da ANVISA. ....	16
<b>Quadro 6.</b> Características e preço da tecnologia .....	17
<b>Quadro 7.</b> Pergunta PICOS (população, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study design" [desenho de estudo]) elaborada pelo grupo demandante e PIROS (população, teste-índice, teste padrão, "outcomes" [desfecho] e "study design" [desenho de estudo]) realizada pelo NATS. ....	18
<b>Quadro 8.</b> Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída. Questões do AMSTAR-2 assinaladas com resposta negativa.....	23
<b>Quadro 9.</b> Avaliação GRADE -comparador critérios de diagnóstico de Wingerchuk 2006 (13). Estudos de acurácia incluídos na RS de Ruiz-Gaviria (22).....	26
<b>Quadro 10.</b> Avaliação GRADE -comparador critérios de diagnóstico de Wingerchuk 2006 (13).....	28
<b>Quadro 11.</b> Avaliação GRADE -comparador critérios de diagnóstico de IPND 2015 (13). ....	29

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Registros de teste anti-AQP4 na ANVISA.....	16
<b>Tabela 2.</b> Principais características dos estudos incluídos pelo NATS.....	22
<b>Tabela 3.</b> Resultados dos três métodos de anti-AQP4 do estudo de Prain e colaboradores (25) .....	24
<b>Tabela 4.</b> Componentes da questão de pesquisa.....	32
<b>Tabela 5.</b> Acurácia do teste CBA anti-AQP4. ....	34
<b>Tabela 6.</b> Parâmetros de eficácia do diagnóstico convencional.....	34
<b>Tabela 7.</b> Uso de recursos para diagnóstico de DENMO de acordo com o demandante para o diagnóstico convencional. ....	36
<b>Tabela 8.</b> Resultados do modelo econômico realizado pelo demandante. ....	37
<b>Tabela 9.</b> Resultados da análise de sensibilidade univariada realizada pelo demandante.....	37
<b>Tabela 10.</b> Resultado da análise de custo-efetividade realizado pelo NATS.....	39
<b>Tabela 11.</b> Resultado da análise de custo-efetividade considerando o percentual de pacientes corretamente diagnosticados igual a 10%.....	39
<b>Tabela 12.</b> Resultado da análise de custo-efetividade considerando o percentual de pacientes corretamente diagnosticados igual a 20%.....	39
<b>Tabela 13.</b> Resultado da análise de custo-efetividade considerando o valor do teste igual a R\$450,00 .....	40
<b>Tabela 14.</b> Características da análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante.....	40
<b>Tabela 15.</b> População elegível estimada para a avaliação de impacto orçamentário de acordo com o demandante .....	42
<b>Tabela 16.</b> <i>Market-share</i> proposto pelo demandante. ....	42
<b>Tabela 17.</b> Resultado impacto orçamentário – cenário base (R\$). Realizado pelo demandante .....	43
<b>Tabela 18.</b> Análise de Cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos.....	43

<b>Tabela 19.</b> Resultado análise impacto orçamentário realizado pelo NATS (R\$) considerando o percentual de soropositividade de 73,5% para anti-AQP4.....	44
<b>Tabela 20.</b> Resultado análise impacto orçamentário realizado pelo NATS (R\$) considerando o percentual de soropositividade de 73,5% para anti-AQP4 e a prevalência de DENMO de 4,52 por 100.000 habitantes .....	45
<b>Tabela 21.</b> Resultado análise impacto orçamentário realizado pelo NATS (R\$) considerando o custo do teste igual a R\$450,00, percentual de soropositividade de 75% para anti-AQP4 e a prevalência de DENMO de 4,52 por 100.000 habitantes .....	45

Relatório preliminar

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	8
3. RESUMO EXECUTIVO .....	9
4. INTRODUÇÃO .....	11
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	11
4.2 Diagnóstico .....	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	15
5.1 Preço proposto para incorporação .....	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	17
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante .....	17
6.2 Avaliação crítica da demanda .....	19
6.3 Busca e seleção de estudos realizadas pelo NATS .....	20
6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS .....	21
6.5 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS .....	22
6.6 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados .....	24
6.6.1 SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE .....	24
6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS .....	25
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	32
7.1 Avaliação de custo-efetividade pelo demandante .....	32
7.1.1 Estrutura do modelo .....	32
7.1.2. Parâmetros de acurácia .....	34
7.1.3. Parâmetros de custos .....	35
7.1.4 Resultados .....	37
7.1.4.1 Análise de sensibilidade probabilística .....	37
7.1.4.2. Análise de sensibilidade univariada .....	37
7.1.4.2. Análise de sensibilidade probabilística .....	38
7.2 Análise crítica de custo-efetividade pelo NATS .....	39
7.3 Análise do impacto orçamentário pelo demandante .....	40
7.3.1 Métodos .....	41
7.3.1.1 Intervenção .....	41
7.3.1.2 Comparadores .....	41
7.3.1.3 Perspectiva .....	41
7.3.1.4 Horizonte temporal .....	41
7.3.1.6 Dados de custo .....	41
7.3.1.7 População alvo .....	41
7.3.1.8 Market-share .....	42
7.4 Resultados .....	43
7.4.1 Impacto orçamentário .....	43
7.4.2 Análise de cenários .....	43
7.5. Análise crítica do impacto orçamentário realizada pelo NATS .....	44
8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....	45
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	46
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	46
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	46
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	47

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Associação de Pacientes Crônicos do Dia a Dia sobre avaliar a acurácia e custo-efetividade do teste de detecção de anticorpos anti-AQP4 em CBA para o diagnóstico do distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO) no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pelo Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Teste de detecção em soro de anticorpos anti-aquaporina 4 por imunofluorescência indireta em *cell-based assay* (CBA).

**Indicação:** Pesquisa do anticorpo anti-aquaporina 4 (anti-AQP4) em pacientes com apresentação clínica-radiológica do distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO).

**Demandante:** Associação de Pacientes Crônicos do Dia a Dia.

**Introdução:** O DENMO é uma doença inflamatória crônica, incurável e autoimune que acomete predominantemente o sistema nervoso central, com apresentações mais comuns de neurite óptica (NO) e mielite transversa (MT). Pode haver perda visual severa com recuperação limitada mesmo após o tratamento. Os pacientes podem apresentar fraqueza muscular, paraparesia ou tetraparesia, distúrbios de sensibilidade e disfunção urinária e intestinal. O DENMO costuma se manifestar em adultos jovens, com média de idade em torno de 40 anos, e acomete mais mulheres do que homens. Em pacientes com DENMO, um diagnóstico rápido é essencial devido ao alto risco de incapacidade por vezes irreversível após cada surto. O Painel Internacional para Diagnóstico NMO (IPND) de 2015 considera o anti-AQP4 como biomarcador, permitindo um diagnóstico preciso e diferenciado quanto a outras patologias. Segundo o IPND 2015 e as recomendações de consenso latino-americano para o manejo e tratamento de DENMO na prática clínica de 2020, a imunofluorescência indireta em *cell-based assay* (CBA) em soro é o teste preferencialmente recomendado.

**Pergunta:** O uso do teste de detecção de anticorpos anti-AQP4 por imunofluorescência indireta em CBA é acurado para diagnóstico do DENMO?

**Evidências clínicas:** Foi incluída na síntese de evidências uma revisão sistemática (RS) e dois estudos individuais de acurácia diagnóstica. A meta-análise da RS indicou que a sensibilidade e a especificidade do ensaio CBA foram de 0,76 (IC95%: 0,67–0,82) e 0,99 (IC 95%: 0,97–0,99), 0,59 (IC 95%:0,50–0,67) e 0,98 (IC 95%: 0,97– 0,99) para técnica baseada em tecido (TBA) e 0,65 (IC 95%: 0,53–0,75) e 0,97 (IC 95%:0,96–0,99) para ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). Em relação aos estudos individuais, de maneira geral, o ensaio CBA apresentou informações mais sensíveis e específicos para a detecção de DENMO. Em estudo que utilizou o critério diagnóstico IPND 2015, a sensibilidade do CBA foi de 92% (IC95% 78–97), enquanto ELISA apresentou 60% (IC95% 45–98) e TBA 78% (IC95% 69–87). Já a especificidade foi de 100% (IC95% 98–100), 97% (IC95% 93–98) e 99,6% (IC95% 98–100), respectivamente. Sobre o risco de viés, a RS foi classificada como com qualidade criticamente baixa de acordo com a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR-2), enquanto os dois estudos individuais foram classificados com alto risco de viés conforme o *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2). De acordo com o GRADE, a certeza da evidência dos desfechos foi classificada como baixa em todas as comparações realizadas.

**Avaliação econômica:** Em relação à avaliação econômica, o demandante propôs uma análise de custo-efetividade do teste anti-AQP4, em comparação ao diagnóstico convencional (sem exame específico, realização de consultas, de exames de imagem: RM, exames bioquímicos e oftalmológicos). O modelo utilizado foi árvore de decisão, considerando um horizonte temporal de 1 ano. A medida de efetividade foi o número de diagnósticos corretos. Utilizando o valor proposto pelo demandante (R\$ 122,33), a análise de custo-efetividade resultou em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 561,22. O NATS refez as análises e obteve RCEI semelhante. No entanto, o NATS considerou o valor proposto pelo teste anti-AQP4 incerto, pois o demandante deste relatório não é o detentor do registro da tecnologia. Dessa forma, optou-se por recalcular a análise utilizando o valor do teste anti-AQP4 de R\$ 450,00, que foi utilizado em relatório previamente submetido à Conitec do inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica positivos para o anticorpo anti-aquaporina 4. A RCEI foi estimada em R\$ 2.064,54. Ambos os cálculos de RCEI ficaram abaixo do limiar estabelecido pela Conitec.

**Análise do impacto orçamentário:** Quanto ao impacto orçamentário, o demandante considerou um *market-share* de 100% dos pacientes realizando o teste anti-AQP4 desde o primeiro ano de incorporação, caso o mesmo seja incorporado no SUS. Como resultado, encontrou impacto incremental de R\$ 1.122.499 no primeiro ano e acumulado de R\$ 1.481.216 ao final de cinco anos. O NATS refez as análises considerando a prevalência de DENMO igual a 4,52 casos por 100.000 habitantes e o percentual de soropositividade em pacientes com DENMO de 73,5%, sendo superiores aos utilizados pelo demandante. O resultado levou a um impacto incremental de R\$ 2.791.697 no primeiro ano e acumulado de R\$ 3.244.718

ao final de cinco anos. Adicionalmente, o NATS utilizou o valor do teste igual a R\$450,00, conforme relatório do inebilizumabe e o impacto incremental no primeiro ano foi de R\$ 10.384.627 e de R\$ 12.071.398 ao final de cinco anos. O preço do teste anti-AQP4 juntamente com a prevalência de DENMO são os principais fatores que trazem incertezas ao modelo econômico.

**Recomendações internacionais:** Foram realizadas buscas nas seguintes agências: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá, *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália, *Assessment and Assessment of Social Services* (SBU) da Suécia, no *Scottish Medicines Consortium* (SMC), na agência francesa *Haute Autorité de Santé* (HAS) e na *Pharmaceutical Management Agency* (Pharmac) da Nova Zelândia e não foram encontrados registros referentes ao teste anti-AQP4.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™ para a localização de outros dispositivos utilizados na detecção em soro de anticorpos anti-aquaporina 4 em indivíduos com suspeita de DENMO. As pesquisas nas bases de dados não apresentaram resultados para novos dispositivos.

**Considerações finais:** Os estudos incluídos neste relatório demonstraram sensibilidade e especificidade superior do teste anti-AQP4 em relação aos outros métodos disponíveis. A certeza da evidência foi baixa para todos os desfechos analisados. Atualmente, o SUS não oferece métodos para a detecção do anti-AQP4 em pacientes com apresentação clínico-radiológica compatível com DENMO. Neste sentido, cabe destacar que o tratamento com medicamentos já avaliados ou em processo de avaliação pela Conitec como o satralizumabe e o inebilizumabe, são indicados exclusivamente para pacientes com resultado positivo para anti-AQP4. Quanto à avaliação econômica, foram realizadas análises de custo-efetividade comparando o teste anti-AQP4 com o diagnóstico convencional. Refazendo as análises, o NATS encontrou a mesma RCEI que o demandante (R\$561,22). Considerando como incerto o valor do teste-AQP4 proposto pelo demandante, foi utilizado o mesmo valor de relatório já avaliado pela Conitec do inebilizumabe (R\$450,00), evidenciando uma RCEI em torno de 2 mil reais. A RCEI ficou abaixo do limiar de custo-efetividade estabelecido pela Conitec. Em relação ao impacto orçamentário, a análise foi considerada adequada, contudo, o NATS recalculou o impacto orçamentário alterando três parâmetros: percentual de pacientes soropositivos (de 58,2% para 73,5%), a prevalência de DENMO utilizada nos cálculos do demandante (de 2,3 para 4,52 casos por 100.000 habitantes) e o custo (de R\$122,33 para R\$450,00). Como resultado, a análise de impacto orçamentário indicou que haveria custos incrementais caso o teste anti-AQP4 fosse incorporado de aproximadamente R\$ 10 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 12 milhões.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 82/2024 esteve aberta durante o período de 14/11/2024 a 25/11/2024 e recebeu 16 inscrições. A participante descreveu a sua experiência com o teste anti-AQP4 para detecção do DENMO, destacando o papel da tecnologia avaliada para a confirmação diagnóstica e para o tratamento adequado da condição de saúde, cujas manifestações foram inicialmente confundidas com a sintomatologia da esclerose múltipla. No relato, ainda foram destacadas dificuldades de acesso ao diagnóstico e à terapia para DENMO no SUS.

**Recomendação preliminar da Conitec:** No dia 20 de fevereiro de 2025, na 137ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste de detecção em soro de anticorpos anti-aquaporina 4 por imunofluorescência indireta em *cell-based assay* (CBA) para pacientes com apresentação clínico-radiológica do distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO). O comitê ressaltou que esta é uma doença rara e que, atualmente, não existe um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) nem qualquer tratamento disponível no SUS. Além disso, devido à gravidade da enfermidade, foi destacada a relevância do teste anti-AQP4 para o diagnóstico e orientação quanto ao tratamento dos pacientes.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO) é uma doença inflamatória crônica, incurável e autoimune que acomete predominantemente o sistema nervoso central (SNC), com apresentações mais comuns de neurite óptica (NO) e mielite transversa (MT)(1). A NO é caracterizada por perda visual unilateral ou bilateral, associada à dor retro-ocular. A gravidade da perda visual é severa, e a recuperação pode ser limitada mesmo após o tratamento. Já a mielite transversa longa, provoca sintomas motores e sensoriais devido à inflamação extensa da medula espinhal. Os pacientes podem apresentar fraqueza muscular, paraparesia ou tetraparesia, distúrbios de sensibilidade e disfunção urinária e intestinal (1).

Diferentemente da esclerose múltipla (EM), com a qual era anteriormente confundida, o DENMO é caracterizado por surtos graves, podendo resultar em déficits neurológicos permanentes e incapacidade severa caso a doença progrida sem o manejo adequado (2). A condição está associada à presença de autoanticorpos específicos, como o anti-aquaporina-4 (anti-AQP4), que desempenha um papel crucial no entendimento da fisiopatologia da doença. Podem ocorrer lesões em áreas com alta expressão de aquaporina-4, como o hipotálamo, o tronco encefálico e a área postrema. Essas lesões podem causar sintomas atípicos, incluindo náuseas, vômitos e soluços persistentes (3,4).

O DENMO costuma se manifestar em adultos jovens com média de idade em torno dos 40 anos, mas pode também ter início na infância e velhice. Mulheres são mais acometidas do que homens, em proporção de até 6:1 (4). O DENMO possui prevalência variável em diferentes regiões do mundo. Estudos globais estimam que a prevalência esteja entre 0,5 e 10 casos por 100.000 habitantes, sendo mais comum em determinadas populações. A doença apresenta uma distribuição desigual, refletindo fatores genéticos, ambientais e étnicos que influenciam a sua incidência. A prevalência é maior na Ásia, especialmente no Japão e na China, onde a doença é melhor reconhecida (5,6). Em países africanos e entre populações afrodescendentes, a prevalência também é significativa, com apresentação clínica frequentemente mais grave. Em contraste, em populações predominantemente caucasianas, como na Europa, a prevalência tende a ser menor (6).

Estudos sugerem que no Brasil o DENMO tenha prevalência maior do que a estimada devido ao subdiagnóstico. Os dados apontam grande variabilidade na prevalência do distúrbio no país, com maior concentração de casos em populações de ascendência africana e indígena (7). Em Belo Horizonte, estudo recente coletou dados entre 2000 e 2019 em um centro e estimou a prevalência em 4,52 casos por 100.000 habitantes (8). Em outro estudo conduzido no Rio de Janeiro a prevalência encontrada foi de 0,39 casos por 100.000 habitantes (9). A diversidade genética da população brasileira, juntamente com desigualdades no acesso ao diagnóstico e tratamento, contribui para dificultar o diagnóstico e manejo da doença.

A aquaporina-4 (AQP4) é uma proteína presente nas membranas de astrócitos, especialmente no SNC, onde regula o fluxo de água no cérebro e na medula espinhal. Na DENMO, doença autoimune, acontece a formação de anticorpos contra essa proteína. Quando os anticorpos se ligam à aquaporina-4, acontecem uma série de processos que culminam com a destruição dos astrócitos e inflamação (1,10). Como consequência, ocorrem danos à mielina (camada protetora que envolve as fibras nervosas). As causas da DENMO ainda não estão completamente elucidadas, mas é possível que algumas condições estejam envolvidas, como: fatores genéticos, infecções virais (que poderiam desencadear uma resposta imunológica com ataque às células do próprio organismo), fatores ambientais, ou associação com outros fatores autoimunes (como lúpus eritematoso sistêmico). Esses anticorpos estão presentes em aproximadamente 70-80% dos pacientes com DENMO e são altamente específicos para a condição (11). A presença de anti-AQP4 ajuda a diferenciar a DENMO de outras doenças neurológicas, como a esclerose múltipla, e orienta o tratamento adequado, que geralmente envolve terapias imunossupressoras. Deste modo, o teste anti-AQP4 é usado para confirmar o diagnóstico e orientar o tratamento para prevenir surtos (1,3).

## 4.2 Diagnóstico

O primeiro critério diagnóstico para neuromielite óptica (NMO) foi estabelecido por Wingerchuk e colaboradores em 1999 (12). Os critérios obrigatórios consistiam em NO e mielite aguda, já os critérios de apoio eram obtidos na ressonância magnética (RM) cerebral que não atendesse aos critérios diagnósticos de EM ou presença de lesão longitudinalmente extensa na medula espinhal, ou obtidos no líquido cefalorraquidiano (LCR). À época acreditava-se que a NMO era limitada a surtos de NO e mielite e ainda não existia a sorologia de anticorpos como parte do diagnóstico.

### Quadro 1: Critério diagnóstico Wingerchuk e colaboradores em 1999 (12)

O diagnóstico requer todos os critérios absolutos e um critério principal de apoio ou dois critérios de apoio menores	
<b>Critérios absolutos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Neurite óptica;</li> <li>2- Mielite aguda;</li> <li>3- Nenhuma evidência de doença clínica fora do nervo óptico ou da medula espinhal.</li> </ol>
<b>Critérios de apoio principais</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- RM cerebral negativa no início da doença;</li> <li>2- RM da medula espinhal com anormalidade de sinal que se estende por <math>\geq 3</math> segmentos vertebrais;</li> <li>3- Pleocitose no LCR de 0,50 WBC/mm<sup>3</sup> OU 0,5 neutrófilos/mm<sup>3</sup>.</li> </ol>
<b>Critérios de apoio menores</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Neurite óptica bilateral;</li> <li>2- Neurite óptica grave com acuidade visual fixa pior do que 20/200 em pelo menos um olho;</li> <li>3- Fraqueza grave, fixa relacionada com o ataque em um ou mais membros.</li> </ol>

Fonte: Wingerchuk e colaboradores em 1999 (11). Legenda: RM= ressonância magnética; LCR= líquido cefalorraquiano; WBC= *White Blood Cell* ou leucócitos.

Em 2006 esse critério foi revisto, havendo a inclusão do anticorpo anti-AQP4, que permitiu um diagnóstico mais sensível e específico, o que favoreceu a diferenciação do DENMO de outras patologias, entre elas a EM. Esse critério facilitou o diagnóstico precoce da doença (13).

**Quadro 2.** Critérios diagnósticos DENMO de acordo com Wingerchuk e colaboradores em 2006 (12)

<b>O diagnóstico requer todos os critérios definitivos e pelo menos dois dos três critérios de suporte</b>	
<b>Critérios definitivos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Neurite óptica;</li> <li>2- Mielite aguda.</li> </ol>
<b>Critérios de suporte</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Lesão contígua de ressonância magnética da medula espinhal estendendo-se por <math>\geq 3</math> segmentos vertebrais;</li> <li>2- RM do cérebro não atendendo aos critérios diagnósticos para esclerose múltipla;</li> <li>3- Status soropositivo para NMO-IgG (ou AQP4)</li> </ol>

Fonte: Wingerchuk e colaboradores em 2006 (12). Legenda: RM= Ressonância magnética; NMO-IgG= anti-AQP4.

Atualmente, no Brasil, o principal critério diagnóstico para o DENMO é o *International Panel for NMOSD Diagnosis criteria 2015 (IPND)*(14) e inclui o anti-AQP4 como biomarcador. De acordo com o IPND, o diagnóstico do DENMO é baseado em critérios clínicos, através de exames de imagens e testes laboratoriais. Ainda de acordo com o IPND 2015, caso o paciente não possua o teste anti-AQP4 positivo, é necessária presença de duas características clínicas maiores (como resultado de uma ou mais recidivas clínicas), achados adicionais de RM, além da exclusão de outros diagnósticos (14). Caso o paciente seja positivo para o teste anti-AQP4 é necessária presença de uma característica clínica maior e exclusão de outros diagnósticos (14). Os critérios diagnósticos de DENMO de acordo com o IPND podem ser melhor vistos no quadro abaixo.

**Quadro 3:** Critérios diagnósticos DENMO de acordo com IPND (13)

<b>Critérios diagnósticos para DENMO com anti-AQP4</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Pelo menos uma característica clínica maior;</li> <li>2- Teste positivo para anti-AQP4 utilizando o melhor método de detecção disponível, sendo o ensaio baseado em células (CBA) o mais recomendado;</li> <li>3- Exclusão de diagnósticos alternativos.</li> </ol>
<b>Critérios diagnósticos para DENMO sem anti-AQP4 ou para status anti-AQP4 desconhecido</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Pelo menos duas características clínicas maiores ocorrendo como resultado de uma ou mais recidivas clínicas e de acordo com todos os seguintes requerimentos:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Pelo menos uma característica clínica maior deve ser neurite óptica, mielite aguda com mielite transversa longitudinalmente extensa ou síndrome de área postrema;</li> <li>b. Disseminação no espaço (duas ou mais características clínicas principais diferentes);</li> <li>c. Preenchimento dos critérios adicionais da RM, como aplicável;</li> </ol> </li> <li>2- Teste negativo para anti-AQP4 usando o melhor método de detecção disponível ou teste não disponível;</li> <li>3- Exclusão de diagnósticos alternativos.</li> </ol>

<b>Características clínicas maiores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4- Neurite óptica;</li> <li>5- Mielite aguda;</li> <li>6- Síndrome de área postrema: episódio de soluços inexplicáveis ou náuseas e vômitos;</li> <li>7- Síndrome aguda do tronco cerebral;</li> <li>8- Narcolepsia sintomática ou síndrome clínica diencefálica aguda com lesões diencefálicas típicas de DENMO na RMN;</li> <li>9- Síndrome cerebral sintomática com lesões cerebrais típicas de DENMO.</li> </ul>
<b>Requisitos adicionais de RM para DENMO sem anti-AQP4 e DENMO com status anti-AQP4 desconhecido</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1- Neurite Óptica Aguda: requer RM cerebral demonstrando: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Achados normais ou apenas lesões não-específicas de substância branca OU</li> <li>b. RM do nervo óptico com lesão hiperintensa em T2 ou lesão em T1 realçada com gadolínio, que se estenda por mais de metade do comprimento do nervo óptico ou que envolva o quiasma óptico;</li> </ul> </li> <li>2- Mielite Aguda: necessária lesão intramedular associada que se estenda por pelo menos três segmentos contíguos (mielite transversa longitudinalmente extensa) ou pelo menos três segmentos contíguos de atrofia focal da medula espinhal em pacientes com história compatível com mielite aguda;</li> <li>3- Síndrome de área postrema: requer associação com lesões de área postrema/medula dorsal;</li> <li>4- Síndrome de tronco cerebral aguda: requer lesões periependimais no tronco cerebral.</li> </ul>

Fonte: IPND 2015 (14). Legenda: anti-AQP4= anti-aquaporina 4; RM= ressonância magnética nuclear; DENMO= distúrbio do espectro da neuromielite óptica.

Na publicação do consenso, os autores destacaram a importância da distinção entre DENMO e outras doenças desmielinizantes, principalmente a esclerose múltipla (EM), pois tratamentos inadequados podem agravar ainda mais o quadro da doença. Apesar de serem muito confundidas, existem diferenças entre as duas patologias em termos de manifestações clínicas e achados radiológicos. De acordo com Cortese e colaboradores (2), o DENMO tem envolvimento do nervo óptico e da medula espinhal com surtos mais graves do que a EM, além de geralmente deixar sequelas neurológicas irreversíveis. Outra diferença é a presença de síndrome da área postrema, com náuseas, vômitos e soluços que não cessam. Quanto aos achados nos exames de imagem, o DENMO costuma apresentar lesões mais extensas na RNM de medula espinhal e lesões em áreas ricas em aquaporina 4 (tronco encefálico, área postrema e periependimais do terceiro e quarto ventrículo). O tratamento das duas patologias também é distinto, o tratamento do DENMO costuma responder a terapias com rituximabe, micofenolato mofetil e azatioprina, enquanto a EM responde a imunomoduladores e terapias modificadoras de doença (15).

As principais diferenças entre IPND 2015 e os critérios de 2006 são: inclusão de manifestações fora do nervo óptico e medula espinhal, inclusão do termo DENMO que abrange formas limitadas ou atípicas de NMO, além de dividir os pacientes soropositivos para anti-aquaporina 4 e os soronegativos. Ademais, considerou o anticorpo glicoproteína oligodendrocitária de mielina (MOG) em casos de soronegativos para anti-AQP4. Em suma, os critérios do IPND se tornaram mais abrangentes e sensíveis, facilitando diagnóstico precoce e mais preciso (13,14).

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

As informações sobre a tecnologia comercialmente disponível registradas no país estão apresentadas no Quadro 2).

**Quadro 4:** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Teste diagnóstico
<b>Nome do Dispositivo Médico</b>	Anti-Aquaporina 4
<b>Apresentação</b>	FA 1128-1005-50 (50t) FA 1128-1010-50 (100t)
<b>Detentor do registro</b>	EUROIMMUN BRASIL MEDICINA DIAGNOSTICA LTDA Registro 10338930095
<b>Fabricante</b>	<b>FABRICANTE: EUROIMMUN AG - ALEMANHA</b>
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Diagnóstico para Neuromielite Óptica
<b>Indicação proposta</b>	Diagnóstico do distúrbio do espectro da neuromielite óptica.

Fonte: dossiê do demandante.

Foi realizada uma consulta na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 23 de novembro de 2024 para identificar os fabricantes do teste anti-aquaporina 4 no Brasil (16). Além do teste avaliado neste relatório (teste de detecção em soro de anticorpos anti-aquaporina 4 por imunofluorescência indireta em cell-based assay - CBA), foram identificados três registros vigentes para testes anti-AQP4. Um desses registros também é referente ao CBA), tendo o mesmo detentor do registro do que o teste em avaliação. As instruções de uso dos dois testes são semelhantes, havendo apenas diferença no formato dos controles positivo e negativo, como ser visto no quadro abaixo.

**Quadro 5.** Descrição do formato do teste anti-AQP4 em avaliação neste relatório e do teste anti-APQ4 com registro vigente no site da ANVISA.

Descrição	Formato teste anti-AQP4 em avaliação neste relatório	Formato teste anti-AQP4 encontrado no site da ANVISA
Lâminas, cada uma contém 5 x 2 BIOCHIPS revestidos com AQP-4-transfectada e controle de células transfectadas	10 lâminas	10 lâminas
IgG anti-humana marcada com FITC, pronta para usar	1 x 1,5 ml	1 x 1,5 ml
Controle positivo: anti aquaporina-4, humano, pronto para usar	1 x 0,1 ml	1 x 0,25 ml
Controle negativo: autoanticorpos-negativo, humano, pronto para usar	1 x 0,1 ml	1 x 0,25 ml
Sal para PBS pH 7,2	2 pacotes	2 pacotes
Tween 20	2 x 2,0 ml	2 x 2,0 ml
Meio de montagem, pronto para usar	1 x 3,0 ml	1 x 3,0 ml
Lamelas (62mm x 23mm)	12 unidades	12 unidades

Fonte: dossiê do demandante e instruções para os testes anti-AQP4 de imunofluorescência indireta (17,18).

Os outros dois registros são referentes a testes anti-AQP4 que utilizam técnica de ensaio ELISA (Ensaio Imunoabsorvente Ligado à Enzima) e não CBA, técnica em avaliação neste relatório. As principais informações desses produtos estão apresentadas na tabela 1. Todas as informações foram coletadas a partir do site da Anvisa.

**Tabela 1.** Registros de teste anti-AQP4 na ANVISA.

Empresa (nº do registro)	Nome comercial/técnico	Testes por kit
ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA (80464810373)	Human aquaporin 4 antibody (AQP-4 Ab) ELISA Kit	96
GENESE PRODUTOS DIAGNOSTICOS LTDA (10337680197)	AQP4 Ab ELISA Versão 2 (Autoanticorpo Aquaporina 4 ELISA Versão 2)	96

Fonte: elaborado pelos autores

Apesar da demanda deste relatório ser para o teste anti-AQP4, algo relevante a ser comentado é que para a leitura do resultado do teste anti-AQP4 em CBA é imprescindível o uso de um microscópio de fluorescência, que não é necessariamente de uso exclusivo para esse teste e sim para qualquer teste que tenha como base o uso da imunofluorescência. Deve-se considerar um mapeamento da disponibilidade desse equipamento em laboratórios públicos no país, tendo em vista que é factível que sejam poucos a possuí-lo, possivelmente em hospitais de referência, centros de pesquisa ou laboratórios especializados em doenças autoimunes ou neurológicas.

## 5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto pelo demandante para incorporação do teste anti-AQP4 por imunofluorescência indireta em células transfectadas da EUROIMMUN é de R\$ 122,33 por teste. Cabe destaque ao fato de que o demandante deste relatório é uma associação de pacientes com doenças crônicas, e não o detentor da tecnologia. Dessa forma, o NATS optou por utilizar o valor do teste anti-AQP4 similar ao utilizado em relatório de incorporação do inebilizumabe para tratamento de DENMO (R\$450,00). Além disso, foi realizada rápida busca na internet e o valor do teste oscilou entre R\$400,00 e R\$560,00.

### Quadro 6. Características e preço da tecnologia

Referência do produto	Anticorpos anti	Substrato	Formato Lâminas x Campos	Valor do teste proposto	Valor do teste utilizado*
FA 1128-1005-50	Acquaporina 4	Células transfectadas	10 x 03 (030)	R\$ 122,33	R\$450,00
FA 1128-1010-50		controle de transfecção	10 x 05 (050)		
			10 x 10 (100)		

\*Valor utilizado no presente relatório baseado em submissão anterior do medicamento inebilizumabe para o tratamento do DENMO (19) e também em busca na internet. Fonte: Elaboração dos autores, dossiê do demandante

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante “Associação de Pacientes Crônicos do Dia a Dia” sobre acurácia do teste de detecção de anti-AQP4 em CBA no diagnóstico do DENMO, visando avaliar a incorporação do teste no SUS.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante considerou a seguinte pergunta de pesquisa em sua avaliação: “O uso do teste de detecção de anticorpos anti-AQP4 por imunofluorescência indireta em CBA é acurado para diagnóstico do DENMO?”.

O grupo responsável pela elaboração deste relatório considera que a questão de pesquisa deveria ter sido formulada através do acrônimo PIROS, que é recomendado para estudos de acurácia diagnóstica. No quadro 4, é apresentada a comparação da pergunta PICOS realizada pelo demandante e PIROS pelo grupo elaborador.

**Quadro 7.** Pergunta PICOS (população, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study design" [desenho de estudo]) elaborada pelo grupo demandante e PIROS (população, teste-índice, teste padrão, "outcomes" [desfecho] e "study design" [desenho de estudo]) realizada pelo NATS.

PICOS	Demandante	PIROS	NATS
<b>P - População</b>	Pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO).	<b>P - População</b>	Pacientes com suspeita de distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO) ou com critérios diagnósticos para DENMO sem anti-AQP4
<b>I – Intervenção</b>	Teste de detecção de anticorpos anti-AQP4 por imunofluorescência indireta em CBA.	<b>I – Teste-índice</b>	Teste de detecção de anticorpos anti-AQP4 por imunofluorescência indireta em CBA.
<b>C - Comparação</b>	Sem restrição de comparadores.	<b>R - Teste padrão de referência</b>	Como não há disponível no SUS nenhum teste de detecção de anticorpo anti-AQP4. Foram utilizados como teste padrão de referência os métodos diagnósticos da DENMO (Critério Wingerchuk, 2006 (13) e IPND 2015 (14), com exceção do teste anti-AQP4).
<b>O – Desfechos</b>	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa	<b>O – Desfechos</b>	Primários: Sensibilidade e especificidade. Secundários: VPP, VPN, acurácia, RVP e RVN.
<b>S- Desenho de estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.	<b>S- Desenho de estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

Legenda: CBA: *cell-based assay* ou ensaio baseado em célula; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RVP: razão de verossimilhança positiva; RVN: razão de verossimilhança negativa.

No aspecto metodológico, para identificar as evidências, o demandante realizou busca nas bases *Medline* (via Pubmed), *Embase*, *Cochrane Library* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) em novembro de 2023. Também foram citadas buscas complementares em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google®. O demandante relata ter realizado buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

Como critérios de inclusão, foram consideradas RS com ou sem meta-análise, ECR e estudos observacionais; estudos que incluíssem avaliar o teste de detecção de anticorpos anti-AQP4 por imunofluorescência indireta em CBA (em soro) no diagnóstico do DENMO. Adicionalmente, o demandante reportou que não foram utilizados limites de idioma ou

temporais. O demandante apresentou os critérios de exclusão por ele aplicados: estudos de delineamento de revisões narrativas, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

Foi apresentado o fluxograma com os resultados do processo de busca e elegibilidade, informando que, após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 4.635 citações foram localizadas. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 28 citações foram selecionadas para leitura na íntegra. Destas, 13 publicações foram selecionadas e incluídas, sendo uma RS com meta-análise e 12 publicações de estudos individuais de acurácia diagnóstica.

A avaliação do risco de viés apresentada pelo demandante utilizou *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR-2) (20) para RS e *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) (21) para os estudos de acurácia diagnóstica, o que pode ser considerado adequado. De acordo com o demandante, a RS de Ruiz-Gaviria (22) foi considerada como com confiança baixa por uma falha crítica e algumas incertezas. A falha crítica apontada foi referente a ausência de lista de estudos excluídos e justificativa pelas exclusões. No QUADAS-2, o demandante considerou falta de clareza sobre a interpretação dos resultados do testes-índice, tendo sido realizada sem conhecimento sobre os resultados do teste referência, e pontualmente, questões relacionadas ao teste de padrão de referência e ao fluxo e temporalidade.

Em relação à avaliação da certeza da evidência, o demandante utilizou a ferramenta adequada, *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (23), considerando os desfechos sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) e utilizando a pergunta de intervenção. Segundo o demandante, houve alto risco de viés nos estudos e imprecisão nas estimativas de efeito. O demandante considerou a certeza do conjunto de evidências como muito baixas.

## 6.2 Avaliação crítica da demanda

Em relação à análise crítica do dossiê do demandante, considerou-se que a pergunta de pesquisa foi apropriada, entretanto, de acordo com as diretrizes metodológicas para elaboração de revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica (24), o mais adequado teria sido utilizar questão de pesquisa estruturada no formato PIROS (população, teste-índice, padrão de referência, outcomes [desfecho] e delineamento de estudo). Quanto ao aspecto metodológico, as bases de dados utilizadas e a estratégia de busca foram adequadas e suficientes. No processo de busca, o NATS recuperou maior número de estudos, provavelmente em virtude da data de busca. Ao final do processo de seleção, o demandante incluiu 13 estudos, sendo uma RS e 12 artigos individuais de acurácia diagnóstica, sendo que a maioria desses 12 estudos já estavam contemplados na RS. Já o NATS incluiu no relatório três estudos: a mesma RS que o demandante e mais dois estudos de acurácia que não constavam na RS.

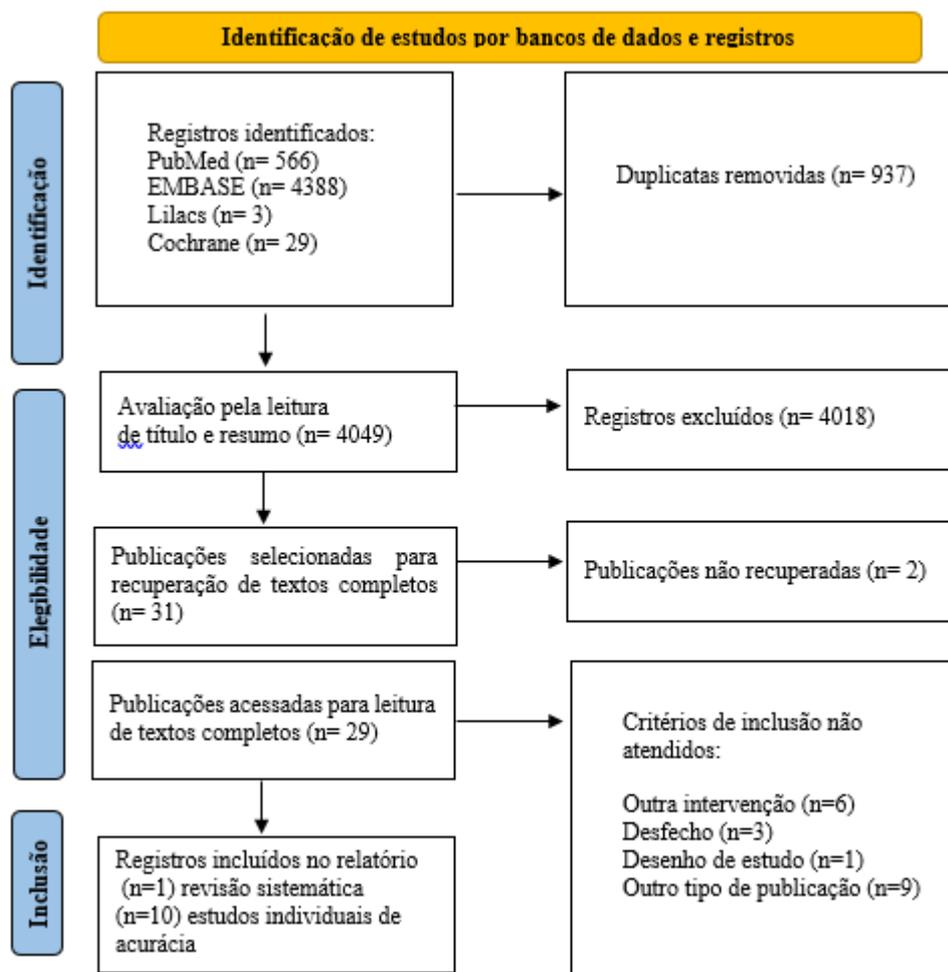
As ferramentas para avaliação do risco de viés e da certeza da evidência foram consideradas apropriadas. Contudo, no GRADE, o adequado seria o demandante ter utilizado pergunta de diagnóstico ao invés de pergunta de intervenção (24). O NATS refez o GRADE utilizando a abordagem apropriada.

### 6.3 Busca e seleção de estudos realizadas pelo NATS

Com base na pergunta PIROS (Quadro 4), foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: *Cochrane Library*, *MEDLINE* (via *Pubmed*), *LILACS* (via *BVS*) e *EMBASE*. A busca foi realizada em 15 de novembro de 2024, foram utilizados termos de vocabulários controlados de acordo com a base pesquisada (*Emtree* para *Embase*, *MeSH* para *Medline* e *Cochrane Library* e *DeCS* para *Lilacs*), e termos de vocabulário não controlado. Não foram aplicados filtros para data e nem para idioma. No apêndice 1, é apresentada a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma *Rayyan QCRI*®. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso quando necessário.

Foram encontradas 4.986 citações de estudos, após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 31 publicações para a avaliação por texto completo, das quais duas não puderam ser avaliadas pela indisponibilidade do texto completo ou por terem o texto em outro idioma (que não o inglês, espanhol ou português). Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 11 estudos. Na Figura 1, é resumido o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de elegibilidade

Fonte: elaboração própria.

A busca realizada pelo NATS identificou um número superior de citações do que a do demandante, provavelmente em virtude da diferença entre as datas das buscas. No entanto, o NATS incluiu na síntese de evidências deste relatório menos estudos do que o demandante. Isso se deu pelo fato de oito dos 10 estudos individuais de acurácia diagnóstica já estavam incluídos na RS.

#### 6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

Foram incluídos neste relatório uma RS e dois estudos observacionais de acurácia diagnóstica. As principais características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 2. De forma geral, os estudos apontam que o teste anti-AQP4 com CBA possui melhor performance do que os outros tipos de ensaios (tais como TBA e ELISA).

**Tabela 2.** Principais características dos estudos incluídos pelo NATS.

Estudo	População	Delineamento	País	Número participantes	Critério diagnóstico	Teste diagnóstico	Desfechos
Ruiz-Gaviria e cols., (22)	Pacientes com suspeita de DENMO	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais (n=30)	Não informado	13.707	Critério Wingerchuk, 2006 (13)	CBA, TBA e ELISA	Sensibilidade e especificidade
Prain e cols., (25)	Pacientes com DEMNO, e outras doenças inflamatórias (varicela, citomegalovírus, mononucleose, síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso sistêmico, bem como doadores de sangue saudáveis)	Estudo observacional caso-controle	Austrália e Nova Zelândia	434	International Panel for NMO Diagnosis (IPND) 2015 (14)	Imunofluorescência indireta, CBA, ELISA	Sensibilidade e especificidade
Jarius e cols., (26)	Pacientes com DENMO	Estudo observacional caso-controle	Alemanha	98	Critério Wingerchuk, 2006 (13)	CBA e TBA	Sensibilidade e especificidade

Legenda: DENMO: distúrbio do espectro da neuromielite óptica; CBA: ensaio baseado em células; TBA: ensaio baseado em tecidos; ELISA: ensaio de imunoabsorção enzimática

## 6.5 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS

Para a avaliação do risco de viés da RS incluída, foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 (20) que possui 16 questões para avaliar a qualidade metodológica das RS, sendo as questões dois, quatro, sete, nove, onze, treze e quinze consideradas críticas. Para ser considerada com alta qualidade, a RS deve ter no máximo uma resposta negativa para perguntas não críticas e para ser considerada como com qualidade moderada, mais de uma resposta negativa para perguntas não críticas. Já para ser classificada como com qualidade baixa ou como muito baixa, a RS de ter uma ou mais respostas negativas para perguntas críticas, respectivamente.

Diferente do demandante, a RS de Ruiz-Gaviria (22) foi classificada pelo NATS como com qualidade criticamente baixa devido ao fato de ter tido quatro perguntas críticas negativas. A pergunta dois se refere ao protocolo da RS e o mesmo não foi encontrado. A próxima pergunta crítica é sobre a estratégia de busca na literatura (questão quatro). O

NATS considerou que as buscas realizadas não foram adequadas, visto que os autores não utilizaram os termos de vocabulários controlados e termos de vocabulário não controlados na busca de acordo com a base pesquisada e não disponibilizaram a estratégia conforme preconizado. Além disso, a pergunta sete também foi negativa, tendo em conta que os autores não proveram lista com os artigos excluídos. Finalmente, na questão quinze, não houve investigação sobre possível viés de publicação na RS.

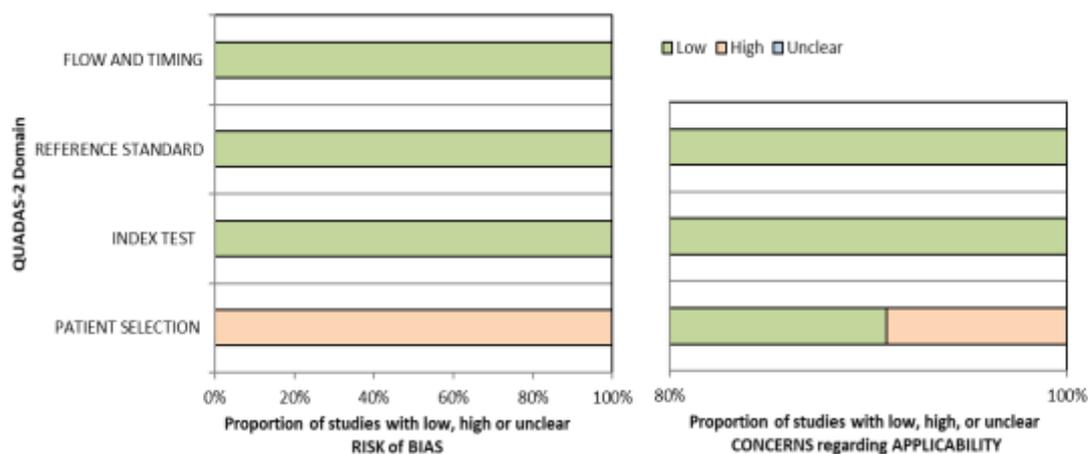
**Quadro 8.** Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída. Questões do AMSTAR-2 assinaladas com resposta negativa

Questões	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Qualidade geral
Ruiz-Gaviria e cols. (19)		X		X			X		X	X	X			X	X	X	Criticamente Baixa

Fonte: elaboração própria.

Já em relação à avaliação de risco de viés dos estudos individuais de acurácia de testes diagnósticos incluídos neste relatório, foi empregado o QUADAS-2 (21), que é considerada a ferramenta adequada para este delineamento. A ferramenta contém quatro domínios que avalia o risco de viés: (1) seleção de pacientes; (2) teste-índice; (3) teste padrão de referência; e (4) fluxo e temporalidade. A aplicabilidade é avaliada através dos três primeiros domínios. Ao final do processo, caso o estudo avaliado tenha alto risco em pelo menos um dos domínios, sua classificação já será como alto risco. Para ser considerado como baixo risco de viés, o estudo deve ter todas as perguntas sinalizadoras marcadas com 'sim' como resposta.

Os dois estudos individuais foram considerados com alto risco de viés. O alto risco de viés foi devido ao domínio relativo à seleção dos pacientes, principalmente devido a pergunta sinalizadora 2, em virtude de os pacientes já terem diagnóstico da doença antes do início do estudo. A seleção de pacientes com a doença conhecida poderia superestimar a precisão do diagnóstico. Quanto à aplicabilidade, houve exclusão de pacientes no estudo de Prain e colaboradores (25).



**Figura 2.** Avaliação do risco de viés dos estudos de acurácia diagnóstica

## 6.6 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

### 6.6.1 SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

A RS com meta-análise de Ruiz-Gaviria e colaboradores (22) incluiu 30 estudos observacionais de acurácia diagnóstica em pacientes com suspeita de NMO de acordo com os critérios diagnósticos de Wingerchuk de 1999 ou 2006 (12,13). De acordo com os autores, somente foram incluídos na metanálise estudos com baixo risco de viés, conforme a ferramenta QUADAS-2 (21). Os testes utilizados para detectar o anti-AQP4 foram os seguintes: ensaios baseados em células (CBA), ensaios baseados em tecidos (TBA) e ELISA. Nesses estudos, os controles foram pacientes com esclerose múltipla, pacientes saudáveis ou pacientes com outras desordens neurológicas. Como resultado, os autores encontraram na metanálise valores de sensibilidade de 0,76 (IC95% 0,67–0,82) e de especificidade 0,99 (IC95% 0,97–0,99) para CBA; para TBA os valores de sensibilidade e especificidade foram 0,59 (IC95% 0,50–0,67) e 0,98 (IC95% 0,97–0,99). Para ELISA, a sensibilidade foi de 0,65 (IC95% 0,53–0,75), ao passo que a especificidade foi 0,97 (95%IC 0,96–0,99). De acordo com os achados da metanálise, o CBA apresentou a melhor performance.

Prain e colaboradores (25) utilizou o critério diagnóstico IPND 2015 (14) e compararam cinco tipos de testes anti-AQP4 em 181 pacientes com suspeita de DENMO e 253 controles (pacientes com outras patologias inflamatórias: como varicela, citomegalovírus sistêmico (CMV), mononucleose infecciosa, síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso sistêmico, bem como doadores de sangue saudáveis. De interesse para este relatório, os métodos comparados foram: CBA, TBA e ELISA. Os resultados podem ser vistos na tabela 3.

**Tabela 3.** Resultados dos três métodos de anti-AQP4 do estudo de Prain e colaboradores (25)

	CBA	TBA	ELISA
Sensibilidade	92% (IC95% 78–97)	78% (IC95% 69–87)	60% (IC95% 45–98)
Especificidade	100% (IC95% 98–100)	99,6% (IC95% 98–100)	97% (IC95% 93–98)

O estudo conduzido por Jairus e colaboradores (26) comparou dois ensaios distintos para detecção de anti-AQP4, um deles foi CBA e anti-AQP4 baseado em tecido) em 32 pacientes com DENMO e 66 pacientes do grupo controle. Para os pacientes diagnosticados com NMO, o resultado de sensibilidade e especificidade do CBA foram de 78,1% e 100%. Já para TBA foi de 58,8% e 99%.

Em conclusão, a meta-análise de Ruiz-Gaviria e colaboradores (22), juntamente com os estudos de Prain e colaboradores e de Jairus e colaboradores (22, 23), evidenciam que a detecção de anti-AQP4 por CBA foi consistentemente o método com melhor desempenho, apresentando alta especificidade e sensibilidade mais elevada em comparação com os outros testes anti-AQP4.

## 6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências, foi utilizada a ferramenta GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (23). O GRADE foi realizado utilizando os seguintes critérios de diagnóstico para DENMO como teste padrão de referência: Wingerchuk, 2006 (13) e IPND(14), de acordo com os estudos incluídos. Uma das comparações do GRADE foi para avaliar a RS de Ruiz-Gaviria (22) e outras duas para os estudos individuais que não estavam contemplados na RS, de acordo com o critério diagnóstico de DENMO de cada um. Para o estudo de Jairus e colaboradores (26) foi Wingerchuk, 2006 (13), e Prain e colaboradores (25) que definiram os pacientes com DENMO de acordo com o IPND (Quadros 8 a 10).

Para todas as comparações, os desfechos de acurácia (sensibilidade e especificidade) tiveram a confiança na evidência classificada como “baixa”. A evidência foi rebaixada devido à presença de risco de viés nos estudos incluídos e ausência de evidência direta sobre o impacto nos resultados importantes para o paciente.

**Quadro 9.** Avaliação GRADE -comparador critérios de diagnóstico de Wingerchuk 2006 (13). Estudos de acurácia incluídos na RS de Ruiz-Gaviria (22)

Sensibilidade	0.76 (95% CI: 0.67 para 0.82)
Especificidade	0.99 (95% CI: 0.97 para 0.99)
Prevalências	0,004%, 0,023%, 0,045%

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores para redução da evidência					Efeito por 100.000 testados			Test accuracy coe
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade de pré-teste de 0.004%	Probabilidade de pré-teste de 0.045%	Probabilidade de pré-teste de 0.023%	
<b>Verdadeiros-positivos</b> (pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica)	20 estudos 643 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controlado	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	3 (3 para 3)	34 (30 para 37)	17 (15 para 19)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>
<b>Falsos-negativos</b> (pacientes incorretamente classificados como não tendo distúrbio do espectro da neuromielite óptica)								1 (1 para 1)	11 (8 para 15)	6 (4 para 8)	
<b>Verdadeiros-</b>	30 estudos	Estudo de	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	98996	98955	98977	

<b>negativos</b> (pacientes sem distúrbio do espectro da neuromielite óptica)	2.192 pacientes	acurácia do tipo caso-control						(96996 para 98996)	(96956 para 98955)	(96978 para 98977)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>
<b>Falsos-positivos</b> (Pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica incorretamente classificados)								1000 (1000 para 3000)	1000 (1000 para 2999)	1000 (1000 para 2999)	

a. RS classificada com qualidade criticamente baixa de acordo com o AMSTAR-2, especialmente devido à ausência de protocolo, a não utilização de vocabulário controlado e termos de vocabulário não controlados na busca, e a não disponibilização da estratégia de busca. Além desses, não proveram lista com os artigos excluídos e não houve investigação sobre possível viés de publicação na RS; b. Segundo a abordagem GRADE, assume-se que testes diagnósticos usualmente apresentam evidência indireta sobre o impacto nos resultados importantes para o paciente.

Relatório Preliminar

**Quadro 10.** Avaliação GRADE -comparador critérios de diagnóstico de Wingerchuk 2006 (13).

Sensibilidade		0.78									
Especificidade		1.00									
Prevalências		0,004%, 0,023%, 0,045%									
Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores para redução da evidência					Efeito por 100.000 testados			Test accuracy CoE
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade de pré-teste de 0.004%	Probabilidade de pré-teste de 0.023%	Probabilidade de pré-teste de 0.045%	
<b>Verdadeiros-positivos</b> (pacientes com distúrbio de espectro da neuromielite óptica)	1 estudo 98 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	Não grave	nenhum	3 (0 para 0)	18 (0 para 0)	35 (0 para 0)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>
<b>Falsos-negativos</b> (pacientes incorretamente classificados como não tendo distúrbio de espectro da neuromielite óptica)								1 (4 para 4)	5 (23 para 23)	10 (45 para 45)	

<b>Verdadeiros-negativos</b> (pacientes sem distúrbio de espectro da neuromielite óptica)	1 estudos 98 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	Não grave	nenhum	99996 (0 para 0)	99977 (0 para 0)	99955 (0 para 0)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>
<b>Falsos-positivos</b> (Pacientes com distúrbio de espectro da neuromielite óptica incorretamente classificados)								0 (99996 para 99996)	0 (99977 para 99977)	0 (99955 para 99955)	

a. Estudo classificado como com alto risco de viés com a ferramenta QUADAS-2. No domínio de seleção dos pacientes houve penalização devido ao fato de que os pacientes já tinham diagnóstico da doença antes do início do estudo. O domínio referente ao teste-índice também foi penalizado devido ao não cegamento dos pesquisadores; b. Segundo a abordagem GRADE, assume-se que testes diagnósticos usualmente apresentam evidência indireta sobre o impacto nos resultados importantes para o paciente.

**Quadro 11.** Avaliação GRADE -comparador critérios de diagnóstico de IPND 2015 (13).

Sensibilidade	0.92 (95% CI: 0.78 para 0.97)
Especificidade	1.00 (95% CI: 0.98 para 1.00)

Prevalências		0,004%, 0,023%, 0,045%					Fatores para redução da evidência			Efeito por 100.000 testados			Test accuracy coe
Desfecho	Delineament o do estudo	Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistênci a	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidad e pré-teste de 0.023%	Probabilidad e pré-teste de 0.004%	Probabilidad e pré-teste de 0.045%				
<b>Verdadeiros-positivos</b> (pacientes com distúrbio de espectro da neuromielite óptica)	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	21 (18 para 22)	4 (3 para 4)	41 (35 para 44)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>			
<b>Falsos-negativos</b> (pacientes incorretament e classificados como não tendo distúrbio de espectro da neuromielite óptica)							2 (1 para 5)	0 (0 para 1)	4 (1 para 10)				
<b>Verdadeiros-negativos</b> (pacientes sem distúrbio de espectro da neuromielite óptica)	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	99977 (97977 para 99977)	99996 (97996 para 99996)	99955 (97956 para 99955)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>			

<b>Falsos-positivos</b> (Pacientes com distúrbio de espectro da neuromielite óptica incorretament e classificados)							(0 para 2000)	(0 para 2000)	(0 para 1999)	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--	--	---------------	---------------	---------------	--

a. O estudo foi avaliado como com alto risco de viés no QUADAS-2. Houve penalização na seleção dos pacientes, uma vez que os mesmos tinham diagnóstico da doença antes do início do estudo. No referente ao teste-índice também foi penalizado devido ao não cegamento dos pesquisadores b. Segundo a abordagem GRADE, assume-se que testes diagnósticos usualmente apresentam evidência indireta sobre o impacto nos resultados importantes para o paciente.

Relatório preliminar

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação de custo-efetividade pelo demandante

O demandante conduziu uma análise de custo-efetividade do teste de detecção de anti-AQP4 por imunofluorescência indireta em CBA para o diagnóstico do distúrbio do espectro da neuromielite óptica no contexto do SUS. Os detalhes são exibidos na tabela 4.

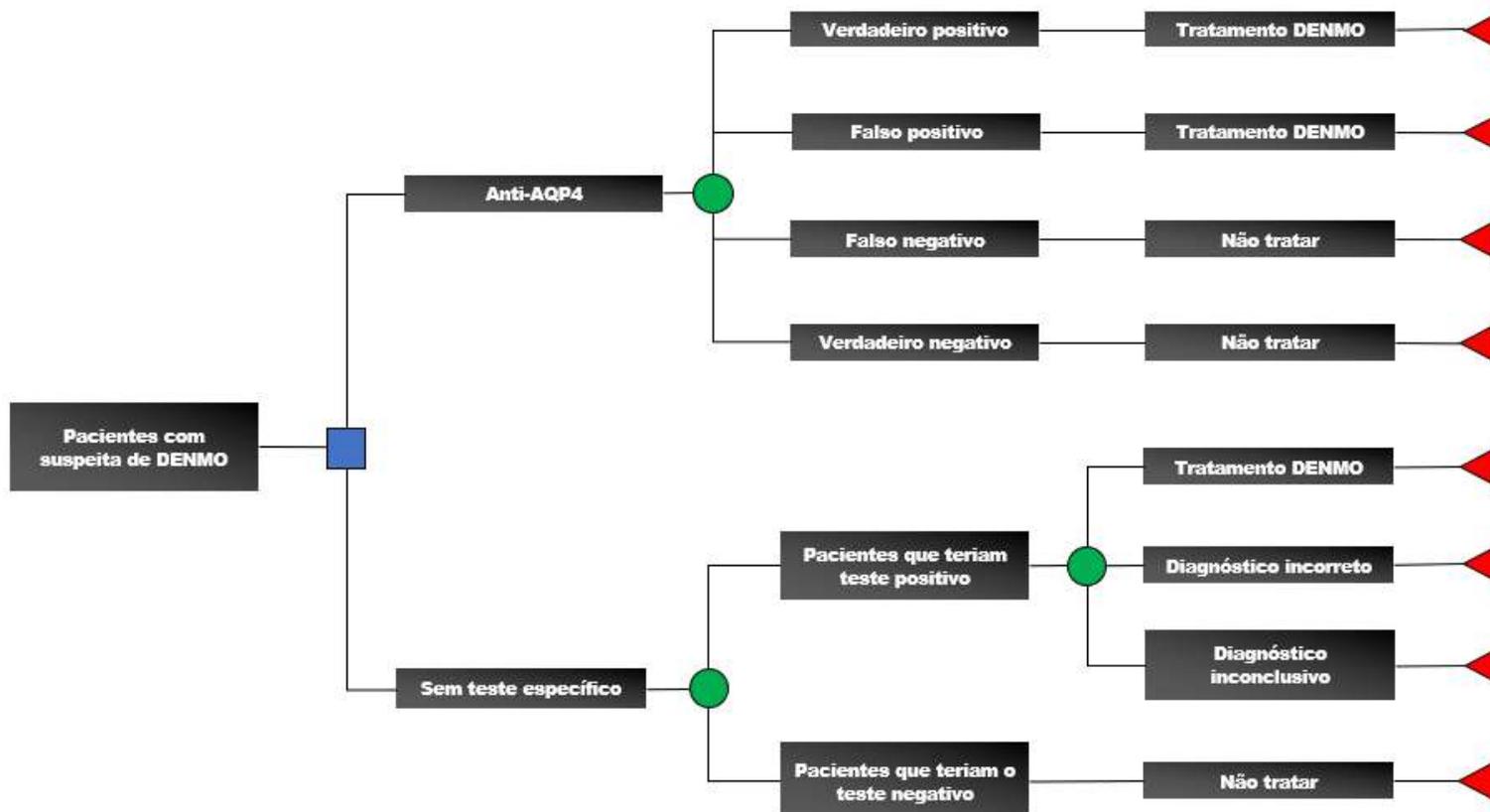
**Tabela 4.** Componentes da questão de pesquisa

<b>População-alvo</b>	Pacientes com suspeita de DENMO.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Intervenção</b>	Teste de detecção em soro de anticorpos anti-AQP4 por Imunofluorescência indireta em células transfectadas (CBA).
<b>Comparadores</b>	Diagnóstico sem teste anti-AQP4 específico. Consiste em consultas médicas, realização de RM, exames bioquímicos de sangue e líquido e de exames oftalmológicos.
<b>Horizonte temporal</b>	1 ano
<b>Medida de efetividade</b>	Diagnósticos corretos.
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica devido ao curto horizonte temporal.
<b>Estimativa de custos</b>	Custo de aquisição do teste e custos para diagnóstico convencional.
<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Tipo de modelo</b>	Análise de custo-efetividade
<b>Tipo de modelagem</b>	Árvore de decisão
<b>Análise de sensibilidade</b>	Determinística univariada – Diagrama de Tornado Probabilística – Método de Monte Carlo

Fonte: dossiê do demandante.

#### 7.1.1 Estrutura do modelo

O modelo utilizado pelo demandante foi uma árvore de decisão. Segundo ele, o paciente com suspeita de DENMO inicia o fluxo podendo realizar o teste Anti-AQP4 ou não. Caso ele faça o teste Anti-AQP4, os possíveis resultados seriam: verdadeiro-positivo, falso-positivo, verdadeiro-negativo e falso-negativo. Para aquele paciente que não realiza o teste em avaliação, poderia realizar algum outro teste cujo resultado poderia ser positivo ou negativo. Caso esse teste tenha resultado positivo, o paciente receberia tratamento para DENMO ou teria diagnóstico incorreto ou ainda diagnóstico inconclusivo (Figura 3).



**Figura 3.** Representação do modelo econômico utilizado

Fonte: Dossiê do demandante

## 7.1.2. Parâmetros de acurácia

### 7.1.2.1. Parâmetros de acurácia do teste CBA anti-AQP4

O demandante utilizou os parâmetros de sensibilidade e especificidade obtidos no estudo de Ruiz-Gaviria (22).

**Tabela 5.** Acurácia do teste CBA anti-AQP4.

Sensibilidade	0,76 (0,67 – 0,82)
Especificidade	0,99 (0,97 – 0,99)

Fonte: dossiê do demandante.

### 7.1.2.2. Parâmetros de acurácia do diagnóstico convencional

Como diagnóstico convencional, o demandante considerou o custo de realização de consultas médicas, exames bioquímicos de sangue e de líquor, exames de imagem com RM de crânio, cervical e torácica e exames oftalmológicos (acuidade visual e fundoscopia), que seria o proposto no critério de diagnóstico 2015 IPDN (com exceção do teste anti-AQP4).

De acordo com o demandante, McCreary e colaboradores (27) compararam os resultados de pacientes positivos para anti-AQP4 que atenderam os critérios diagnósticos de neuromielite óptica de 2006 com pacientes que atenderam os critérios de diagnóstico de NMO de 2015. De 129 pacientes incluídos no estudo, somente sete (5,4%) preencheram os critérios de diagnósticos de 2006.

Com base na evidência acima, o demandante assumiu que, na ausência de testes, 5,4% dos pacientes atenderão aos critérios clínicos na apresentação inicial e serão diagnosticados corretamente com DENMO. Além disso, 64,77% dos pacientes receberão inicialmente um diagnóstico incorreto e os demais pacientes (29,83%), receberão um diagnóstico inconclusivo. (Tabela 6).

**Tabela 6.** Parâmetros de eficácia do diagnóstico convencional.

Pacientes corretamente diagnosticados	5,40%
Pacientes diagnosticados incorretamente	64,77%
Pacientes com diagnóstico inconclusivo	29,83%

Fonte: dossiê do demandante.

### 7.1.3. Parâmetros de custos

Os custos de aquisição são relacionados ao teste diagnóstico anti-AQP4 e ao uso de recursos relacionados aos exames necessários para o diagnóstico atual (tabela 7). De acordo com o dossiê do demandante, o custo proposto por teste anti-AQP4 é de R\$ 122,33. Já para o diagnóstico convencional, o custo estimado seria de R\$ 913,45.

Relatório preliminar

**Tabela 7.** Uso de recursos para diagnóstico de DENMO de acordo com o demandante para o diagnóstico convencional.

Parâmetro	% em uso	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
Consulta	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP - 08/2022	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP - 08/2022	02.02.02.038-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP - 08/2022	02.02.01.047-3
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP - 08/2022	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP - 08/2022	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP - 08/2022	02.02.01.021-0
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP - 08/2022	02.02.01.031-7
Ácido Úrico	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP - 08/2022	02.02.01.012-0
Proteínas Totais	100%	1	R\$ 1,40	R\$ 1,40	SIGTAP - 08/2022	02.02.01.061-9
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP - 08/2022	02.02.01.069-4
Gama-GT	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP - 08/2022	02.02.01.046-5
RM – Crânio	100%	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75	SIGTAP - 08/2022	02.07.01.006-4
RM – Cervical	100%	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75	SIGTAP - 08/2022	02.07.01.003-0
RM – Torácica	100%	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75	SIGTAP - 08/2022	02.07.01.005-6
Punção do Líquor	100%	1	R\$ 7,04	R\$ 7,04	SIGTAP - 08/2022	02.01.01.063-1
Exame Líquor - contagem específica de células	100%	1	R\$ 1,89	R\$ 1,89	SIGTAP - 08/2022	02.02.09.005-1
Exame Líquor - contagem global de células	100%	1	R\$ 1,89	R\$ 1,89	SIGTAP - 08/2022	02.02.09.006-0
Exame Líquor - eletroforese proteínas	100%	1	R\$ 5,23	R\$ 5,23	SIGTAP - 08/2022	02.02.09.015-9
Exame Líquor - pesquisa de caracteres físicos	100%	1	R\$ 1,89	R\$ 1,89	SIGTAP - 08/2022	02.02.09.023-0
Cultura Líquor	100%	1	R\$ 5,62	R\$ 5,62	SIGTAP - 08/2022	02.02.08.008-0
Dosagem de vitamina B12	100%	1	R\$ 15,24	R\$ 15,24	SIGTAP - 08/2022	02.02.01.070-8
Dosagem de vitamina D	100%	1	R\$ 15,24	R\$ 15,24	SIGTAP - 08/2022	02.02.01.076-7
Consulta oftalmologista	67%	1	R\$ 10,00	R\$ 6,70	SIGTAP - 08/2022	03.01.01.007-2
Acuidade visual	67%	1	R\$ 3,37	R\$ 2,25	SIGTAP - 08/2022	02.11.06.015-1
Fundoscopia	67%	1	R\$ 3,37	R\$ 2,25	SIGTAP - 08/2022	02.11.06.010-0

Fonte: Dossiê do demandante; \*De acordo com o demandante a pesquisa foi realizada em 11/2023

## 7.1.4 Resultados

Segundo o demandante, a razão de custo-utilidade incremental (RCEI) do teste anti-ACP4 foi R\$561,22. Os resultados são apresentados na tabela abaixo (tabela 8).

**Tabela 8.** Resultados do modelo econômico realizado pelo demandante.

Alternativa	Custos	Custo incremental	Diagnósticos corretos	Incremental	RCEI
Com Anti-AQP4	R\$ 1.035,78	-	89%	-	-
Sem teste	R\$ 913,45	-	67%	-	-
Incremental		R\$122,23		22%	R\$ 561,22

Fonte: dossiê do demandante

De acordo com o demandante, a incorporação do teste anti-AQP4, resultaria em um aumento de custos de R\$ 122,33 por paciente quando comparado à conduta atual. Considerando os resultados de diagnósticos corretos, o uso do teste proporcionou um incremento de 22% na capacidade de diagnosticar um paciente corretamente, dessa forma, a RCEI calculada foi de R\$ 561,22.

### 7.1.4.1 Análise de sensibilidade probabilística

Para a análise de sensibilidade, o demandante variou os parâmetros utilizados de acordo com a distribuição de cada um.

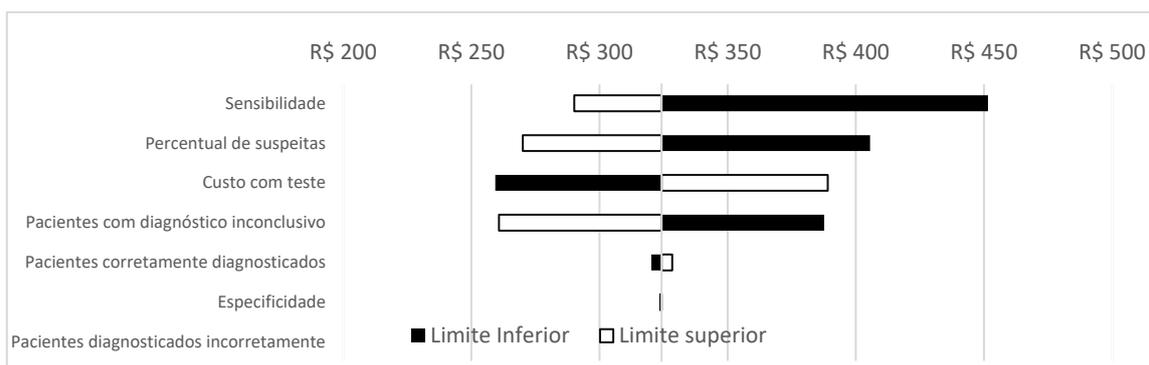
### 7.1.4.2. Análise de sensibilidade univariada

Os parâmetros sujeitos a incerteza no modelo econômico foram variados em análise de sensibilidade univariada de acordo com seus respectivos desvios padrão, quando disponíveis, ou em um intervalo arbitrário de  $\pm 20\%$ , em caso contrário. Os resultados foram expressos de acordo com um diagrama de tornado representando a variação da RCEI decorrente da variação dos valores de cada parâmetro conforme os intervalos propostos.

**Tabela 9.** Resultados da análise de sensibilidade univariada realizada pelo demandante.

Custo com teste	Cenário base	Mínimo	Máximo	Limite Inferior	Limite superior
Sensibilidade	76,0%	67,0%	82,0%	R\$ 451,59	R\$ 290,13
Percentual de suspeitas	45,6%	0,36	0,55	R\$ 405,57	R\$ 270,06
Custo com teste	R\$ 122,33	R\$ 97,86	R\$ 146,79	R\$ 259,37	R\$ 389,06
Pacientes com diagnóstico inconclusivo	29,83%	23,9%	35,8%	R\$ 387,67	R\$ 260,78
Pacientes corretamente diagnosticados	5,4%	4,3%	6,5%	R\$ 320,20	R\$ 328,35
Especificidade	99,0%	97,0%	99,0%	R\$ 324,48	R\$ 323,72
Pacientes diagnosticados incorretamente	64,8%	51,8%	77,7%	R\$ 324,22	R\$ 324,22

Fonte: Dossiê do demandante.



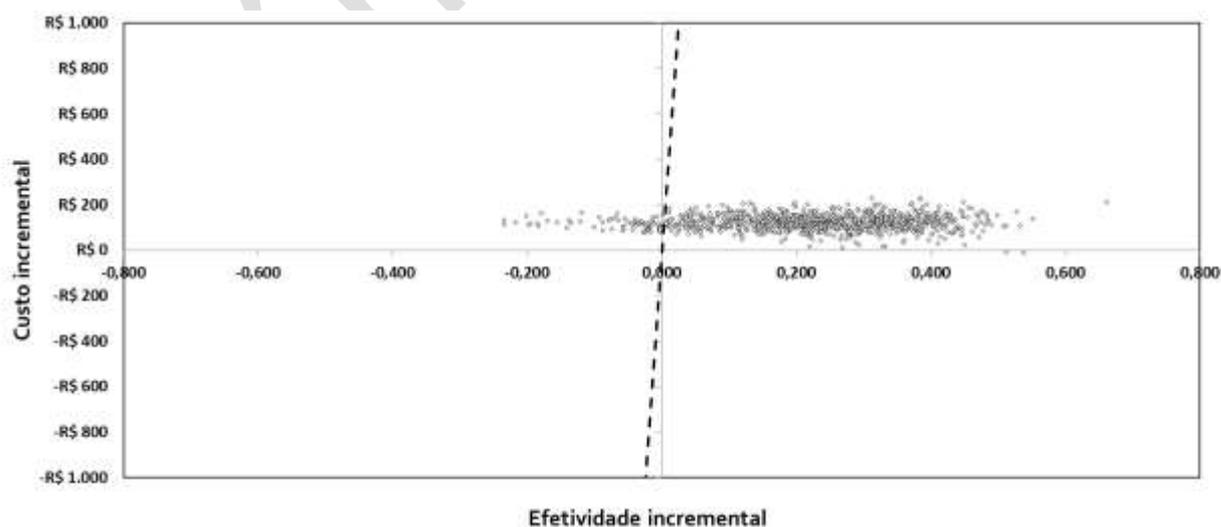
**Figura 4.** Análise de sensibilidade

Fonte: Dossiê do demandante

De acordo com o demandante, os resultados da análise de sensibilidade univariada mostram que o parâmetro mais sensível da análise é a sensibilidade do teste anti-AQP4, seguido pelo percentual de suspeitas, custo com o teste, pacientes com diagnóstico inconclusivo, pacientes corretamente diagnosticados e especificidade.

#### 7.1.4.2. Análise de sensibilidade probabilística

Os parâmetros sujeitos a incerteza no modelo econômico foram variados em análise de sensibilidade probabilística de acordo com seus respectivos desvios padrão, quando disponíveis, ou em um intervalo arbitrário de  $\pm 20\%$ , em caso contrário. A Figura 5 apresenta os resultados da análise de sensibilidade probabilística.



**Figura 5.** Resultado da análise de sensibilidade probabilística

Fonte: Dossiê do demandante

Segundo o demandante, o resultado sugere que mais de 90% dos resultados estariam no quadrante I, o que significa melhor eficácia, mas com maior custo. Além disso, 7,2% dos resultados ficaram no quadrante II e 0,2% no quadrante IV.

## 7.2 Análise crítica de custo-efetividade pelo NATS

A escolha do modelo econômico foi considerada adequada pelo NATS e a escolha do comparador foi correta. Como diagnóstico convencional, o demandante considerou o custo de realização de consultas, exames bioquímicos de sangue e de líquido, exames de imagem com RM de crânio, cervical e torácica e exames oftalmológicos (acuidade visual e fundoscopia), que seria o proposto no critério de diagnóstico 2015 IPDN (14), com exceção do exame anti-AQP4.

O resultado da avaliação econômica calculado pelo NATS foi o mesmo do apresentado pelo demandante. A RCEI ficou em R\$561,22.

**Tabela 10.** Resultado da análise de custo-efetividade realizado pelo NATS

Desfechos	Anti-AQP4	Sem teste	Incremental
Custo total	R\$ 1.035,78	R\$ 913,45	R\$ 122,33
Diagnósticos corretos	0,89	0,67	0,22
<b>RCEI</b>			<b>R\$ 561,22</b>

Fonte: elaboração própria

Na parte de parâmetros de eficácia do diagnóstico convencional, o NATS refez as análises considerando o percentual de 10% e 20%. Considerando 10% de pacientes corretamente diagnosticados, o RCEI se altera para R\$ 606,23. Já considerando 20% o RCEI fica em R\$ 734,23 (Tabelas 11 e 12).

**Tabela 11.** Resultado da análise de custo-efetividade considerando o percentual de pacientes corretamente diagnosticados igual a 10%

Desfechos	Anti-AQP4	Sem teste	Incremental
Custo total	R\$ 1.035,78	R\$ 913,45	R\$ 122,33
Diagnósticos corretos	0,89	0,68	0,20
<b>RCEI</b>			<b>R\$ 606,23</b>

Fonte: elaboração própria

**Tabela 12.** Resultado da análise de custo-efetividade considerando o percentual de pacientes corretamente diagnosticados igual a 20%

Desfechos	Anti-AQP4	Sem teste	Incremental
Custo total	R\$ 1.035,78	R\$ 913,45	R\$ 122,33
Diagnósticos corretos	0,89	0,72	0,17
<b>RCEI</b>			<b>R\$ 734,23</b>

Fonte: elaboração própria

O NATS refez a avaliação econômica considerando o valor do teste anti-AQP4 igual a R\$450,00, conforme utilizado em relatório previamente submetido à Conitec do inebilizumabe (19). Adicionalmente, o NATS realizou busca na internet para checar os valores do teste. Esses valores oscilaram entre R\$438,00 e R\$563,00, estando o valor utilizado pelo NATS dentro da faixa encontrada. A tabela 13 mostra o resultado.

**Tabela 13.** Resultado da análise de custo-efetividade considerando o valor do teste igual a R\$450,00

Desfechos	Anti-AQP4	Sem teste	Incremental
Custo total	R\$ 1.363,45	R\$ 913,45	R\$ 450,00*
Diagnósticos corretos	0,89	0,67	0,22
<b>RCEI</b>			<b>R\$ 2.064,54</b>

\*Valor do teste utilizado no relatório Inebilizumabe nº 904/2024. Fonte: elaboração própria

Resumidamente, como incerteza encontrada no modelo econômico deve-se apontar que o demandante não é o detentor da tecnologia, sendo assim consideramos que o valor proposto de R\$122,33 pode ser incerto.

### 7.3 Análise do impacto orçamentário pelo demandante

Uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) pelo demandante, para estimar o impacto econômico resultante da incorporação do teste de detecção de AQP4 por imunofluorescência indireta em CBA para o diagnóstico do distúrbio do espectro da neuromielite óptica no SUS. As principais características da análise estão listadas na tabela 14.

**Tabela 14.** Características da análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante

<b>População-alvo</b>	Pacientes com suspeita de DENMO
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Intervenção</b>	Teste de detecção em soro de anticorpos anti-AQP4 por imunofluorescência indireta em células transfectadas (CBA).
<b>Comparadores</b>	Diagnóstico sem teste específico.
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos de teste anti-AQP4 e do diagnóstico convencional
<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de cenários

Fonte: Dossiê do demandante

## 7.3.1 Métodos

### 7.3.1.1 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o teste de detecção em soro de anticorpos anti-AQP4 por imunofluorescência indireta em células transfectadas (CBA).

### 7.3.1.2 Comparadores

Como comparador da análise, foi utilizado o diagnóstico de DENMO segundo os critérios diagnósticos de 2015 (14).

### 7.3.1.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

### 7.3.1.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 5 anos.

### 7.3.1.5 Taxa de desconto

Não aplicada.

### 7.3.1.6 Dados de custo

Os dados de custo utilizados na análise de impacto orçamentário do demandante foram os mesmos dados reportados na seção 7.1.4 parâmetros de custos. O custo proposto por teste anti-AQP4 foi de R\$122,23. Já para o diagnóstico convencional foi de R\$913,45.

### 7.3.1.7 População alvo

O demandante utilizou o método epidemiológico para estimar a população elegível ao teste anti-AQP4. Os seguintes parâmetros foram utilizados:

- População brasileira de 2024: população projetada pelo IBGE;

- Prevalência do DENMO: a prevalência da DENMO (2,30 por 100.000) foi utilizada para estimar, a partir da população brasileira, o número provável de pacientes prevalentes com DENMO. Esta prevalência representa o valor médio das prevalências apresentadas na revisão sistemática de incidência e prevalência de Papp e colaboradores (28); Esse valor se aproxima do estimado em estudo de Silva et al., 2023 (2,1 por 100.000) (29) localizando-se no ponto central da prevalência estimada no Brasil, que pode variar entre 0,39-4,52 por 100.000, de acordo com estudos conduzidos no país.

- Incidência do DENMO: 0,18 por 100.000 habitantes, de acordo com Papp e colaboradores (28);

- Fator de correção – Suspeita de DENMO: para o cálculo do fator de correção, foram utilizados dados coletados através de uma enquete realizada pela Academia Brasileira de Neurologia com neurologistas associados ao Departamento científico de Neuroimunologia que, em sua maioria, atendem frequentemente pessoas com DENMO. A partir das respostas dos neurologistas, o número total de testes realizados no Brasil no período de 2022, totalizando 2.526 exames. Destes exames solicitados, 805 pacientes eram AQP4 positivo (30). Assumindo que 58,20% (31) dos pacientes com NMO são AQP4 positivos, calculou-se que seria possível 1.386 pacientes serem AQP4 positivo. Por fim, ao dividir 2.526 por 1.386, o fator de correção de 1,82 foi obtido.

**Tabela 15.** População elegível estimada para a avaliação de impacto orçamentário de acordo com o demandante

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Crescimento populacional	0,98%	0,91%	0,87%	0,83%	0,78%	0,77%
População Brasileira	216.940.793	218.917.509	220.825.904	222.668.402	224.413.583	226.141.568
População prevalente	-	5.035	-	-	-	-
População incidente	-	-	397	400	403	406
Suspeitos de NMOSD	-	9.195	724	730	736	742
<b>População elegível</b>	<b>-</b>	<b>9.195</b>	<b>724</b>	<b>730</b>	<b>736</b>	<b>742</b>

Fonte: Dossiê do demandante

### 7.3.1.8 Market-share

Assumiu-se que a utilização do teste seria total após a incorporação com o objetivo de avaliar qual seria o impacto total para o SUS.

**Tabela 16.** Market-share proposto pelo demandante.

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Diagnóstico convencional	-	0%	0%	0%	0%	0%
Teste anti-AQP4	-	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Dossiê do demandante

## 7.4 Resultados

### 7.4.1 Impacto orçamentário

De acordo com o demandante, a estimativa de impacto orçamentário é de R\$ 1.112.499 primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 1.481.216 Os resultados detalhados estão apresentados na tabela 17.

**Tabela 17.** Resultado impacto orçamentário – cenário base (R\$). Realizado pelo demandante

Cenários	2024	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Cenário projetado	R\$ 0	R\$ 1.122.499	R\$ 88.602	R\$ 89.341	R\$ 90.040	R\$ 90.734	R\$ 1.481.216
<b>Incremental</b>	<b>R\$ 0</b>	<b>R\$ 1.122.499</b>	<b>R\$ 88.602</b>	<b>R\$ 89.341</b>	<b>R\$ 90.040</b>	<b>R\$ 90.734</b>	<b>R\$ 1.481.216</b>

Fonte: Dossiê do demandante.

### 7.4.2 Análise de cenários

Análises de cenário foram realizadas para avaliar a sensibilidade do impacto orçamentário em relação a parâmetros chave da análise.

Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- Prevalência: a prevalência foi avaliada nos extremos definidos para o cenário nacional, de acordo com a literatura (0,39-4,52 por 100 mil);

- Incidência: a incidência foi avaliada de acordo com os valores mínimo e máximo apresentado em Papp et al., 2021 (0,037-0,73 por 100 mil);

A tabela 18 apresenta o impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, para os limites inferior e superior de cada parâmetro avaliado.

**Tabela 18.** Análise de Cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos.

Frequência	Mínima	Máxima
Prevalência (0,39-4,52 por 100 mil)	R\$ 544.832	R\$ 2.546.427
Incidência (0,037-0,73 por 100 mil)	R\$ 1.185.667	R\$ 2.558.622

Fonte: Dossiê do demandante.

De acordo com o demandante, o impacto orçamentário incremental variou de R\$544 mil a aproximadamente R\$2,5 milhões, considerando os diferentes cenários propostos.

## 7.5. Análise crítica do impacto orçamentário realizada pelo NATS

Para calcular o impacto orçamentário, o demandante utilizou o método epidemiológico para estimar a população de interesse. Para obter a prevalência de DENMO, segundo do demandante, foi calculada a média dos resultados da RS de estudos de incidência e prevalência conduzida por Papp e colaboradores (28). Não foi apresentado no dossiê o racional de cálculo da média. Cabe pontuar, também, que essa RS não incluiu dados de estudos brasileiros. No estudo de Silva e colaboradores (29) realizado na cidade de São Paulo, encontrou prevalência de pacientes com DENMO anti-AQP4 positivos de 2,1 por 100.000 habitantes. Já Lana-Peixoto e colaboradores encontraram em Belo Horizonte uma prevalência de 4,52 por 100.000 habitantes (32). Em suma, os diversos estudos apontam para grande variabilidade na prevalência da doença, principalmente em decorrência dos diferentes grupos étnicos. Esses fatores podem estar subestimando o impacto orçamentário.

O NATS refez as análises, considerando o percentual de pacientes com DENMO que são anti-AQP4 positivos com percentual maior. O demandante utilizou em sua análise soropositividade de 58,2% de acordo com um estudo conduzido na América Latina (31). Estudos nacionais encontraram outros percentuais, em Belo Horizonte a soropositividade foi de 67,2% enquanto que em São Paulo foi 73,5% (33,34).

Na tabela abaixo é apresentada a AIO utilizando o percentual de pacientes soropositivos para anti-AQP4 igual a 73,5%, considerando o estudo acima citado. Aqui, a prevalência de DENMO foi a mesma considerada pelo demandante (2,30 por 100.000). Ao utilizar este cenário, os resultados do impacto orçamentário sugerem que a incorporação do teste traria um impacto incremental de aproximadamente R\$ 1,4 milhões no primeiro ano após incorporação, e um total acumulado em 5 anos de aproximadamente R\$ 1,8 milhões.

**Tabela 19.** Resultado análise impacto orçamentário realizado pelo NATS (R\$) considerando o percentual de soropositividade de 73,5% para anti-AQP4

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Total acumulado em 5 anos
Cenário atual	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Cenário projetado	R\$ 1.417.588	R\$ 111.894	R\$ 112.828	R\$ 113.712	R\$ 114.587	R\$ 1.870.609
<b>Incremental</b>	<b>R\$ 1.417.588</b>	<b>R\$ 111.894</b>	<b>R\$ 112.828</b>	<b>R\$ 113.712</b>	<b>R\$ 114.587</b>	<b>R\$ 1.870.609</b>

Adicionalmente, recalculamos a AIO considerando a prevalência da DENMO de 4,52 casos por 100.000 habitantes (32), juntamente com a prevalência de soropositivos de 73,5% (34). No primeiro ano, o impacto incremental seria de aproximadamente R\$2,8 milhões e ao final de 5 anos seria de aproximadamente R\$3,2 milhões. Os resultados dessa análise podem ser vistos na tabela abaixo.

**Tabela 20.** Resultado análise impacto orçamentário realizado pelo NATS (R\$) considerando o percentual de soropositividade de 73,5% para anti-AQP4 e a prevalência de DENMO de 4,52 por 100.000 habitantes

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Total acumulado em 5 anos
Cenário atual	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Cenário projetado	R\$ 2.791.697	R\$ 111.894	R\$ 112.828	R\$ 113.712	R\$ 114.587	R\$ 3.244.718
<b>Incremental</b>	<b>R\$ 2.791.697</b>	<b>R\$ 111.894</b>	<b>R\$ 112.828</b>	<b>R\$ 113.712</b>	<b>R\$ 114.587</b>	<b>R\$ 3.244.718</b>

Outro ponto considerado crítico pelo NATS foi o valor do teste anti-AQP4 considerado pelo demandante. Dado que o demandante não é o detentor da tecnologia, não há como assegurar que esse valor seja mantido em caso de incorporação. No dossiê do demandante não há menção sobre de que modo o valor foi negociado e nem da proposta da indústria detentora da patente do teste em questão. Dessa forma, adicionalmente o NATS recalculou a análise considerando o valor do teste-AQP4 utilizado em relatório previamente submetido à Conitec (19): R\$ 450,00.

**Tabela 21.** Resultado análise impacto orçamentário realizado pelo NATS (R\$) considerando o custo do teste igual a R\$450,00, percentual de soropositividade de 75% para anti-AQP4 e a prevalência de DENMO de 4,52 por 100.000 habitantes

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Total acumulado em 5 anos
Cenário atual	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Cenário projetado	R\$ 10.384.627	R\$ 416.390	R\$ 420.017	R\$ 423.522	R\$ 426.843	R\$ 12.071.398
<b>Incremental</b>	<b>R\$ 10.384.627</b>	<b>R\$ 416.390</b>	<b>R\$ 420.017</b>	<b>R\$ 423.522</b>	<b>R\$ 426.843</b>	<b>R\$ 12.071.398</b>

Em suma, o preço do teste anti-AQP4 juntamente com a discrepância nos achados dos estudos de prevalência do DENMO levam a incertezas quanto ao real impacto orçamentário advindo da incorporação do teste no SUS.

Considerando o valor proposto pelo demandante, com a incorporação do teste anti-AQP4 o custo por paciente seria de R\$122,33 e o gasto com base no número de pacientes estimados no primeiro ano seria de R\$ R\$ 1.124.824,35 para o SUS. Já ao utilizar o valor do teste anti-AQP4 sendo R\$450,00, o custo por paciente seria o valor do teste (R\$450,00) e o custo no primeiro ano seria de R\$ 4.137.750.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas nas agências de avaliação de tecnologias em saúde, sendo elas *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, do Canadá, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, da Inglaterra, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* da Escócia, agência Australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)* da França, *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)* da Suécia; e *Pharmaceutical Management Agency (Pharmac)*, da Nova Zelândia. O termo utilizado foi “anti-AQP4” ou “anti-aquaporin 4”.

Não foram encontrados registros em nenhuma agência.

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™ para a localização de outros dispositivos utilizados na detecção em soro de anticorpos anti-aquaporina 4 em indivíduos com suspeita de DENMO. As pesquisas nas bases de dados não apresentaram resultados para novos dispositivos.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação à acurácia, os dados obtidos a partir dos estudos incluídos neste relatório demonstraram sensibilidade e especificidade superior do teste anti-AQP4 por CBA em relação aos outros testes disponíveis. Cabe ressaltar que a certeza da evidência foi baixa para todos os desfechos analisados.

Quanto à avaliação econômica, foram realizadas análises de custo-efetividade comparando o teste anti-AQP4 com o diagnóstico convencional. Refazendo as análises, o NATS encontrou a mesma RCEI que o demandante, de R\$561,22. No entanto, devido à incerteza em relação ao custo do teste proposto pelo demandante, o NATS recalculou o RCEI utilizando o valor de R\$450,00 por teste anti-AQP4. Assim, a RCEI ficou igual a R\$ 2.064,54.

A análise de impacto orçamentário foi considerada adequada, contudo, o NATS recalculou o IO alterando três parâmetros: percentual de pacientes soropositivos maior do que o proposto pelo demandante, prevalência superior a utilizada nos cálculos do demandante, e custo do teste anti-AQP4 com valor igual ao utilizado no relatório de inebilizumabe (19) e semelhante às buscas realizadas na internet. Como resultado, a análise de impacto orçamentário indicou que haveria custos incrementais caso o teste anti-AQP4 fosse incorporado de aproximadamente R\$ 10 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 12 milhões.

## 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 82/2024 esteve aberta durante o período de 14/11/2024 a 25/11/2024 e recebeu 16 inscrições. A representante relatou a sua experiência com o teste anti-AQP4 para detecção do DENMO, condição de saúde diagnosticada em 2021.

A representante informou que tem 32 anos, é bacharel em Turismo, natural do interior do Pará e, atualmente, reside em Belém (PA). Segundo a participante, em 2019, ela apresentou sintomas como perda ocular e cegueira total no olho esquerdo e, em virtude deste primeiro surto, ficou hospitalizada por 30 dias. Nesta ocasião, fez tratamento com corticoides, plasmaférese e pulsoterapia.

Após a alta hospitalar, foi encaminhada para atendimento ambulatorial a fim de que fossem investigadas as manifestações clínicas e, nesse tempo, foi solicitada a realização do teste anti-AQP4. Segundo a representante, ela não recebeu orientação médica quanto aos métodos disponíveis para a pesquisa de anticorpos anti-AQP4. Assim, considerando a necessidade de apoio financeiro de familiares e amigos, ela optou por realizar o teste diagnóstico de menor custo – que, no seu caso, foi o exame de anticorpos anti-AQP4 por imunofluorescência. Ainda em 2019, como o resultado foi negativo para DENMO, houve manutenção do tratamento com prednisona.

De acordo com a representante, em junho de 2020, ela foi diagnosticada com esclerose múltipla, tendo realizado, no SUS, o tratamento com betainterferona durante um ano. Contudo, ela contou que, em menos de seis meses, teve dois surtos graves com episódios de mielite transversa e neurite óptica, apresentando perda de sensibilidade e de força muscular nas pernas e cegueira no olho direito.

Assim, em 2021, considerando a recorrência e a gravidade dos surtos, foi solicitada a repetição do teste de detecção de anticorpos anti-AQP4 em CBA. Ela relatou que o exame foi custeado, novamente, por amigos e familiares. Dessa vez, o resultado acusou soropositividade para os anticorpos anti-AQP4, sendo confirmado o diagnóstico do DENMO e iniciado o tratamento com azatioprina e prednisona.

Contudo, de acordo com a participante, entre 2021 e 2025, ela tem tido surtos recorrentes e piora no seu estado de saúde, o que afeta negativamente a sua qualidade de vida. Nesse sentido, a mesma relatou a intensificação de dor e de fadiga, a interrupção das atividades laborais, a necessidade de auxílio de programas assistenciais para a subsistência e a dependência de familiares para realizar atividades cotidianas como principais dificuldades associadas à sua condição de saúde. Ademais, destacou dificuldade de acesso ao diagnóstico e ao tratamento oportuno para DENMO no SUS, bem como informou que está buscando acesso ao inebilizumabe por via judicial.

Ao ser questionada sobre possíveis dúvidas da equipe médica quanto ao diagnóstico de esclerose múltipla e DENMO em função do resultado negativo do primeiro teste de detecção de anticorpos anti-AQP4, a representante respondeu que diante da confusão de sintomas, mesmo o primeiro diagnóstico de esclerose múltipla demorou oito meses. Também foi perguntada sobre o seu domicílio quando do acesso ao atendimento desde o primeiro surto, a mesma afirmou que residia na capital paraense, onde teve muita dificuldade de acesso à rede pública de saúde para diagnóstico e tratamento do DENMO. Por fim, foi indagada sobre o acesso a laboratórios com oferta do teste anti-AQP4, a paciente destacou que a tecnologia não está disponível no SUS e, na rede privada, ela pontuou que não teve dificuldade de encontrar unidades para a realização do procedimento, sendo o custo da tecnologia o principal obstáculo.

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 20 de fevereiro de 2025, na 137ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação

preliminar favorável à incorporação no SUS do teste de detecção em soro de anticorpos anti-aquaporina 4 por imunofluorescência indireta em *cell-based assay* (CBA) para pacientes com apresentação clínica-radiológica do distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO). O comitê ressaltou que esta é uma doença rara e que, atualmente, não existe um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) nem qualquer tratamento disponível no SUS. Além disso, devido à gravidade da enfermidade, foi destacada a relevância do teste anti-AQP4 para o diagnóstico e orientação quanto ao tratamento dos pacientes.

Relatório preliminar

## 13. REFERÊNCIAS

1. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc.* abril de 2017;92(4):663–79.
2. Cortese R, Prados Carrasco F, Tur C, Bianchi A, Brownlee W, De Angelis F, et al. Differentiating Multiple Sclerosis From AQP4-Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG-Antibody Disease With Imaging. *Neurology* [Internet]. 17 de janeiro de 2023 [citado 25 de novembro de 2024];100(3). Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.000000000201465>
3. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder - Symptoms, Causes, Treatment | NORD [Internet]. [citado 25 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/neuromyelitis-optica/>
4. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler J.* junho de 2015;21(7):845–53.
5. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States: A Multicenter Analysis | Neuro-ophthalmology | JAMA Neurology | JAMA Network [Internet]. [citado 25 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1190816>
6. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauser JS, Jacobson DJ, Majed M, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol.* maio de 2016;79(5):775–83.
7. Fukuda TG, Silva ITF, Dos Santos TSS, Filho MBP, De Abreu FF, Oliveira-Filho J. Clinical and prognostic aspects of patients with the Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) from a cohort in Northeast Brazil. *BMC Neurol.* dezembro de 2022;22(1):95.
8. Pereira FFCC, Pereira ABC, Alvarenga RMP, Vasconcelos CCF. The prevalence of Neuromyelitis optica in a Brazilian City. *J Neurol Sci.* outubro de 2015;357:e207.
9. 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.* maio de 2021;50:102807.
10. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primer.* 22 de outubro de 2020;6(1):85.
11. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* 19 de janeiro de 2012;9:14.
12. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O’Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic’s syndrome). *Neurology.* setembro de 1999;53(5):1107–1107.
13. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica.
14. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 14 de julho de 2015;85(2):177–89.
15. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Marques VD, 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* [Internet]. 2020;45((Carnero Contentti E., [ecarnerocontentti@hospitalaleman.com](mailto:ecarnerocontentti@hospitalaleman.com)) Neuroimmunology Unit, Department of Neuroscience, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007336320&from=export>

16. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 25 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>
17. Anti-Aquaporin-4 IIFT EUROPattern: Instruções para o teste de imunofluorescência indireta. São Caetano do Sul: EUROIMMUN Brasil Medicina Diagnóstica Ltda; 2023.
18. Anti-Aquaporina-4 IIFT: instruções para o teste de imunofluorescência indireta. São Caetano do Sul: EUROIMMUN Brasil Medicina Diagnóstica Ltda; 2021.
19. de J. Relatório de Recomendação.
20. 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*. 21 de setembro de 2017;j4008.
21. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 18 de outubro de 2011;155(8):529.
22. Ruiz-Gaviria R, Baracaldo I, Castañeda C, Ruiz-Patiño A, Acosta-Hernandez A, Rosselli D. Specificity and sensitivity of aquaporin 4 antibody detection tests in patients with neuromyelitis optica: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. julho de 2015;4(4):345–9.
23. GRADEpro [Internet]. [citado 25 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.gradepro.org/>
24. Saúde M da. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Ms; 2014. (Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos).
25. Prain K, Woodhall M, Vincent A, Ramanathan S, Barnett MH, Bundell CS, et al. AQP4 Antibody Assay Sensitivity Comparison in the Era of the 2015 Diagnostic Criteria for NMOSD. *Front Neurol*. 4 de outubro de 2019;10:1028.
26. Jarius S, Probst C, Borowski K, Franciotta D, Wildemann B, Stoecker W, et al. Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. *J Neurol Sci*. abril de 2010;291(1–2):52–6.
27. McCreary M, Mealy M, Wingerchuk D, Levy M, DeSena A, Greenberg B. Updated diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder: Similar outcomes of previously separate cohorts. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. outubro de 2018;4(4):2055217318815925.
28. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology*. 12 de janeiro de 2021;96(2):59–77.
29. 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* [Internet]. 1º de fevereiro de 2023 [citado 23 de dezembro de 2024];70. Disponível em: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(22\)00992-0/abstract](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(22)00992-0/abstract)
30. Neuromielite óptica e anti-aquaporina 4 | CDD - Crônicos do Dia a Dia [Internet]. [citado 25 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://cdd.org.br/noticias/neuromielite-optica-e-anti-aquaporina-4/>
31. 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*. agosto de 2021;53:103083.
32. 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*. maio de 2021;50:102807.

33. 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* [Internet]. 1º de maio de 2021 [citado 24 de dezembro de 2024];50. Disponível em: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(21\)00073-0/abstract](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(21)00073-0/abstract)
34. Del Negro MC, Marinho PBC, Papais-Alvarenga RM. Neuromyelitis optica: phenotypic characteristics in a Brazilian case series. *Arq Neuropsiquiatr*. fevereiro de 2017;75(2):81–6.

Relatório preliminar

## APÊNDICE 1

Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
<b>Cochrane Library</b>	<p>#1 MeSH descriptor: [Neuromyelitis Optica] explode all trees</p> <p>#2 "Disease, Devic" OR "Neuromyelitis Opticas, Devic" OR "Devic Neuromyelitis Optica" OR "NMO Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders" OR "Devics Neuromyelitis Optica" OR "NMO Spectrum Disorder; Syndrome, Devic" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder" OR "Devic Disease" OR "Neuromyelitis Optica, Devic's" OR "Devics Disease" OR "Devic's Syndrome" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica, Devic" OR "Devics Syndrome" OR "Disease, Devic's" or "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" OR "Syndrome, Devic's" OR "Devic Neuromyelitis Opticas" OR "Devic's Disease" OR "Devic Syndrome" OR "Devic's Neuromyelitis Optica"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 "anti-aquaporin 4 autoantibody" OR "aquaporin 4 autoantibody" OR "Anti-AQP4 autoantibodies" OR "anti-aquaporin 4 antibody" OR "Anti-AQP4 autoantibody" OR "Anti-aquaporin4 autoantibodies" OR "AQP4-Ab" OR "aquaporin4 autoantibody" OR "Anti-aquaporin 4 autoantibodies" OR "Anti-aquaporin4 autoantibody"</p> <p>#5 #3 AND #4</p>	29
<b>MEDLINE (via Pubmed)</b>	<p>("Neuromyelitis Optica"[Mesh] 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 "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 ("anti-aquaporin 4 autoantibody" [Supplementary Concept]) OR "anti-aquaporin 4 autoantibody" OR "aquaporin 4 autoantibody" OR "Anti-AQP4 autoantibodies" OR "anti-aquaporin 4 antibody" OR "Anti-AQP4 autoantibody" OR "Anti-aquaporin4 autoantibodies" OR "AQP4-Ab" OR "aquaporin4 autoantibody" OR "Anti-aquaporin 4 autoantibodies" OR "Anti-aquaporin4 autoantibody")</p>	566
<b>LILACS (via BVS)</b>	<p>("Neuromielite Óptica" OR "Neuromyelitis Optica" OR "Neuromielitis Óptica" OR "Doença de Devic" OR "Neuromielite Óptica de Devic") AND ("anticorpo anti-aquaporina 4" OR "anti-aquaporin 4 autoantibody" OR "AQP4-Ab")</p>	3
<b>EMBASE</b>	<p>('myelo optic neuropathy'/exp OR 'devic disease' OR 'devic syndrome' OR 'myelo optic neuropathy' OR 'myelo opticoneuropathy' OR 'myelo optic neuropathy' OR 'myelo opticoneuropathy' OR 'neuromyelitis optica' OR 'neuromyelitis optica spectrum disorder' OR 'neuro opticomyelitis' OR 'optic neuromyelitis') AND ('aquaporin 4 antibody'/exp OR 'aqp4 ab' OR 'aqp4 antibody' OR 'anti aquaporin 4' OR 'anti aquaporin 4 antibodies' OR 'anti aquaporin 4 antibody' OR 'aquaporin 4 antibodies' OR 'aquaporin 4 antibody')</p>	4338
<b>TOTAL</b>		4.986



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**