



Brasília, DF | Dezembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Satralizumabe para o tratamento de pacientes com
distúrbio do espectro da neuromielite óptica

2024 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

Elaboração do relatório

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

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

Camila Felix Fortis

Hérica Núbia Cardoso Cirilo

Alícia Dorneles Dornelles

Cecília de Oliveira Carvalho Faria

Arthur Minas Alberti

Julia Milke

Fernando Silvestre Azambuja

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Propriedade Intelectual (patente)

MunIQUE Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

Clarice Moreira Portugal - 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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm 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.

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 qual considera para a emissão de recomendações as 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 ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma 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 e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. 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 Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. 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. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

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 para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade	24
Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	31
Figura 3. Modelo de custo-efetividade utilizado.	39
Figura 4. Gráfico da análise de sensibilidade probabilística. Fonte: Dossiê do demandante, pág. 60.....	42
Figura 5. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada. Fonte Dossiê do demandante, pág. 61.	43
Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o cenário proposto. Fonte: Dossiê do demandante, pág. 71.	55
Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o cenário alternativo. Fonte: Dossiê do demandante, pág. 72.	55

Lista de Quadros

Quadro 1. Critérios diagnósticos da DENMO.....	14
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	18
Quadro 3. Preço da tecnologia.	20
Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS).	20
Quadro 5. Pergunta PICO reestruturada pelo NATS	23
Quadro 6. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.....	23
Quadro 7. Principais características dos estudos incluídos	27
Quadro 8. Desfechos avaliados do SakuraSky e do SakuraStar no estudo de extensão	32
Quadro 9. Resultados de segurança do estudo SakuraSky.....	33
Quadro 10. Resultados de segurança do estudo SakuraStar	33
Quadro 11. Resultados de segurança a longo prazo de satralizumabe	34
Quadro 12. Características da avaliação econômica desenvolvida pelo demandante.	37
Quadro 13. Características da análise de impacto orçamentário desenvolvida pelo demandante.	50
Quadro 14. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos e/ou adolescentes com NMO ou DENMO.	57

Lista de Tabelas

Tabela 1. Certeza de evidência para os desfechos de eficácia e segurança dos estudos SakuraStar e SakuraSky.	35
Tabela 2. Custos por estado de saúde ou evento de surto inclusos no modelo econômico.....	40
Tabela 3. Custo do medicamento incluso no modelo econômico.	40
Tabela 4. Resultado da análise de custo-utilidade considerando o preço proposto (R\$ 26.633,18).	41
Tabela 5. Resultado da análise de custo-utilidade considerando o preço desonerado (R\$ 18.976,47).	42
Tabela 6. Custo anual do manejo da doença por estado de EDSS.	44
Tabela 7. Resultado da análise de custo-utilidade considerando o preço proposto (modelo EDSS).....	45
Tabela 8. Resultado da análise de custo-utilidade considerando o preço desonerado (modelo EDSS).	45
Tabela 9. Estimativa da população elegível no primeiro ano (prevalência) e demais anos (incidência).	51
Tabela 10. Número de pacientes em tratamento em cada cenário avaliado.....	52
Tabela 11. População projetada nos cenários base e alternativo.	53
Tabela 12. Resultados da análise de impacto orçamentário (preço de R\$ 26.633,18 por seringa preenchida).	54
Tabela 13. Custos anuais de tratamento com satralizumabe para um paciente.....	57
Tabela 14. Documento de patente do medicamento satralizumabe depositados no INPI.....	70

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2 Fisiopatologia e diagnóstico da doença	14
4.3 Tratamento recomendado	16
4.4 Impacto da doença	17
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1 Contraindicações	19
5.2 Precauções e advertências	19
5.3 Eventos adversos	19
5.4 Preço proposto para incorporação	19
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	20
6.2 Avaliação crítica da demanda	22
6.3 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS	23
6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS	25
6.5 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS	31
6.6 Efeitos desejáveis da tecnologia	31
6.7 Efeitos indesejáveis da tecnologia	33
6.8 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS	34
6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	37
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	37
7.1 Avaliação econômica	37
7.1.1 Estrutura do modelo	38
7.1.2 Probabilidade de progressão e morte	39
7.1.3 Qualidade de vida	39
7.1.4 Descontinuação do tratamento	40
7.1.5 Custos	40
7.1.6 Análise de sensibilidade	41
7.1.7 Resultados	41
7.1.8 Modelo adicional encaminhado pelo demandante	43
7.1.9 Análise crítica da avaliação econômica	46

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

7.2	Análise de impacto orçamentário	50
7.2.1	Resultados	53
7.2.3	Análise crítica do impacto orçamentário	55
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	57
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO	58
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	61
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	62
13.	REFERÊNCIAS	64

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere a avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do satralizumabe no tratamento de pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade com distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO) positivos para o anticorpo anti-aquaporina 4 (AQP4-IgG), visando avaliar a incorporação do medicamento 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Satralizumabe.

Indicação: Pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade soropositivos para IgG anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG).

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: O distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO) é uma doença inflamatória autoimune rara e crônica do sistema nervoso central, frequentemente manifestada por surtos recorrentes. Essa condição é caracterizada principalmente por episódios de neurite óptica e mielite transversa que resultam em acúmulo de incapacidade funcional por sequela motora, dor neuropática, insuficiência respiratória e/ou perda visual a cada surto. Quando não tratado, estima-se que 20% dos pacientes estarão dependentes de cadeira de rodas em um período de seis anos. O manejo de DENMO se dá por meio de uma abordagem que contempla imunossuppressores e imunomoduladores. Até o momento, os tratamentos para DENMO registrados no Brasil são inebilizumabe, ravulizumabe e satralizumabe, como monoterapia ou em combinação com terapia imunossupressora em pacientes que possuem DENMO e são soropositivos para AQP4-IgG. No entanto, nenhum dos medicamentos registrados para tratamento desses pacientes está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Pergunta: Satralizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos e/ou adolescentes a partir de 12 anos com DENMO soropositivos para AQP4-IgG?

Evidências clínicas: Foram incluídas três ECRs, que também estavam presentes na análise do demandante. Entre os efeitos desejáveis, o satralizumabe apresentou significativa redução no risco de surtos. No estudo SakuraSky, a tecnologia reduziu o risco de surtos em 79% em comparação com o grupo placebo, mantendo até 85% dos pacientes livres de recaídas ao longo de 144 semanas. O estudo SakuraStar mostrou uma redução de risco de 74%, com uma taxa de pacientes livres de surtos de 83% após 48 semanas, que se manteve em 77% após 144 semanas. Satralizumabe também contribuiu para o controle de sintomas como dor, fadiga e incapacidade, embora as variações nos escores de dor (medidos pela escala EVA), fadiga (pela escala FACIT-F) e incapacidade (pela escala EDSS) não tenham sido estatisticamente significativas. Quanto aos efeitos indesejáveis, as evidências avaliadas apontam um perfil de segurança tolerável devido a uma incidência considerável de eventos adversos (EAs). No estudo SakuraSky, 90% dos pacientes do grupo satralizumabe experimentaram ao menos um EA, e no estudo SakuraStar, essa taxa foi de 92%. Esses EAs incluíram eventos graves e severos, como reações de injeção e outros efeitos graves. A longo prazo, cerca de 3,8% dos pacientes tratados com satralizumabe experimentaram eventos adversos graves, com sete pacientes descontinuando o tratamento devido a esses efeitos. Em relação à qualidade da evidência, foi considerada alta para o desfecho incidência de recaídas; moderada para os desfechos incapacidade, taxa anualizada de surtos e eventos adversos; e baixa para os desfechos dor e fadiga.

Avaliação econômica: o demandante propôs uma análise de custo-utilidade empregando dois modelos de Markov distintos, baseados respectivamente na ocorrência de surtos e na escala EDSS. A população-alvo consiste em adultos e adolescentes a partir de 12 anos com DENMO soropositivos para AQP4-IgG. O comparador corresponde ao cuidado padrão, sem medicamento modificador da doença. Os resultados obtidos pelo demandante correspondem a uma RCUI de R\$ 2,1 milhões/QALY para o modelo baseado na ocorrência de surtos. Em todos os cenários, o custo do teste diagnóstico para identificar a presença de anticorpo AQP4-IgG não foi computado. Inconsistências importantes nos cálculos da RCUI foram identificadas e uma nova análise foi conduzida pelo NATS, resultando em uma RCUI de R\$ 2.392.048,26/QALY no modelo baseado na ocorrência de surtos.

Análise do impacto orçamentário: a partir da estimativa da população elegível ao uso de satralizumabe por demanda epidemiológica, foram analisados dois cenários distintos conforme o *market share* utilizado, equivalente a 10%/15%/25%/35%/55% no cenário proposto, e 15%/30%/45%/60%/75% no cenário alternativo. A incorporação do satralizumabe para pacientes com DENMO AQP4+ resulta em um impacto orçamentário de R\$ 84.743.609 no primeiro ano e um acumulado total em cinco anos de R\$ 944.766.706 (cenário proposto), e de R\$ 127.115.414 no primeiro ano e acumulado em cinco anos de R\$ 1.473.266.696 (cenário alternativo), para o preço de R\$ 26.633,18/seringa preenchida. Os custos com identificação laboratorial dos pacientes soropositivos para AQP4-IgG não foram contabilizados na AIO, que dessa forma não reflete todos os custos envolvidos com a incorporação do satralizumabe no SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Recomendações internacionais: As agências *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), do Japão; *Canada's Drug Agency* (CDA), do Canadá; *Haute Autorité de Santé* (HAS), da França; *Federal Joint Committee* (*Gemeinsame Bundesausschuss*, G-BA) e *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), da Alemanha, recomendam o uso de satralizumabe para pacientes com DENMO adultos e adolescentes com mais de 12 anos soropositivos para AQP4-IgG. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publicou que a *Roche Products* não forneceu uma submissão de evidências e, portanto, não pode fazer uma recomendação sobre o satralizumabe. Não foram encontradas recomendações específicas na *Swedish Council on Health Technology Assessment*, da Suécia; *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia; e na *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), da Austrália, sobre satralizumabe.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 14 tecnologias no horizonte para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos e/ou adolescentes com neuromielite óptica (NMO) ou DENMO. São eles: Ravuzilumab, Eculizumabe, Inebilizumabe, BAFFR CART, Rituximabe, Daratumumab, Divozilimab, B001, MIL62 Efgartigimod Alfa, JYP0061, Telitacicept, BAT4406F e Edralbrutinib. Apenas o Inebilizumabe tem registro sanitário na Anvisa (2022), FDA (2020) e EMA (2022). O Ravuzilumab, o Eculizumabe e Inebilizumabe foram recomendados pela *Canada's Drug Agency*.

Considerações finais: Diante dos resultados apresentados pelas evidências clínicas, satralizumabe é uma opção terapêutica que pode ser considerada eficaz e com segurança tolerável a longo prazo para o tratamento de pacientes com DENMO positivos para AQP4-IgG. O demandante desenvolveu análise de custo-utilidade empregando dois modelos de Markov baseados na ocorrência de surtos e na escala EDSS. Ambos os modelos de custo-utilidade possuem limitações e não consideram integralmente custos essenciais, como o teste diagnóstico para AQP4-IgG, além de utilizarem dados de qualidade de vida não publicados e não representativos da população brasileira. No modelo baseado em surtos, a RCUI ajustada foi de R\$ 2.412.851,67/QALY, enquanto para o modelo EDSS, a RCUI foi de R\$ 777.067,69/QALY. A análise de impacto orçamentário (AIO) revela incertezas devido à estimativa populacional e ausência de contabilização de custos laboratoriais para identificar pacientes AQP4-IgG positivos. Foram aplicados dois cenários de *market share*, gerando um impacto orçamentário ajustado de R\$ 973 milhões, no cenário proposto, a R\$ 1,5 bilhão em cinco anos, no cenário alternativo, para o preço proposto de R\$ 26.633,18.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 66/2024 esteve aberta de 13/09/2024 a 23/09/2024 e 11 pessoas se inscreveram. No relato, a participante fala sobre a situação do seu marido, que foi o primeiro paciente do país a ter acesso à tecnologia avaliada por meio do programa de uso compassivo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O paciente faz uso mensal do satralizumabe desde 2020, quando teve seu primeiro e único surto. Segundo a participante, desde então, o quadro de seu cônjuge se mantém estável. O paciente consegue andar sem apoio (o que não era possível à época do surto), trabalha e tem qualidade de vida.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 136ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 05 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do satralizumabe para tratamento de pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade soropositivos para IgG anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG) no SUS. Para essa recomendação, o Comitê reconheceu o caráter raro da doença, a inexistência de um PCDT e/ou tratamento disponível no SUS e que o diagnóstico depende de testes específicos que também não estão incorporados ao SUS (porém em análise), contudo os dados apresentados sobre custo-efetividade e impacto orçamentário foram considerados desfavoráveis, com estimativas possivelmente subestimadas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO) se caracteriza por um grupo de condições inflamatórias autoimunes raras, crônicas do sistema nervoso central (SNC), que afeta principalmente a medula espinal e os nervos ópticos, além de área postrema, tronco encefálico, diencefalo ou cérebro¹. O DENMO se manifesta predominantemente por surtos recorrentes, sendo que os danos gerados a cada surto podem levar à incapacidade funcional, incluindo perda de visão bilateral, paralisia motora e, em alguns casos, complicações fatais como insuficiência respiratória miogênica²⁻⁴. Estima-se que um a cada cinco pacientes estarão dependentes de cadeira de rodas em seis anos⁴.

As características clínicas mais sugestivas de DENMO incluem neurite óptica (NO), síndrome da medula espinal completa, síndrome da área postrema (episódios de soluços persistente ou náusea e vômito sem explicação aparente), mielite transversa, síndrome aguda do tronco encefálico¹. Também podem ocorrer narcolepsia sintomática ou síndrome clínica diencefálica aguda, com lesões típicas no diencefalo visíveis na ressonância magnética, e síndrome cerebral sintomática com lesões cerebrais típicas de DENMO¹. Na América Latina, a manifestação clínica mais frequente foi a combinação de NO e mielite em 42,5% dos casos⁵. Mielite isolada foi observada em 25,3% dos casos, enquanto NO isolada ocorreu em 16,7% dos pacientes⁵.

A partir do início dos anos 2000, a diferenciação de DENMO das demais patologias desmielinizantes foi facilitada pela detecção sérica de anticorpo anti-AQP4 ou AQP4-IgG⁶. Diante disso, foi possível identificar um maior espectro de fenótipos clínicos que compõe, atualmente, os critérios diagnósticos que definem DENMO¹.

Em cerca de 33 a 80% dos casos de DENMO, a soropositividade para AQP4-IgG é identificada⁷⁻¹⁰. Estudo de caso com pacientes em Brasília (utilizando o método ELISA) identificou o anticorpo em 73,5% dos pacientes¹¹. Na América Latina, foi apontado 58,2% de soropositividade AQP4-IgG em estudo exploratório utilizando questionário com especialistas da América Latina¹². A prevalência de pacientes AQP4-IgG+ foi estimada em 2,1 por 100.000 habitantes em estudo conduzido em um centro de referência em São Paulo, não considerando pacientes pediátricos^{7,13}.

Pacientes AQP4-IgG positivos apresentam um alto risco de recaída. Em pacientes AQP4-IgG positivo, cerca de 49% apresentam surto dentro de um ano após início dos sintomas e 70% nos primeiros dois anos⁴. A mediana de tempo até a primeira recaída é de 14 meses, com uma ampla variação entre pacientes (de um a 179 meses; IC 95% 10,4 a 17,6). Em casos raros, alguns pacientes podem não apresentar recaída por mais de 10 anos após o início da doença⁴.

A mortalidade por DENMO tem mostrado variação dependendo do estudo^{4,14-16}. Foi reportada uma taxa de mortalidade de 7% em pacientes acompanhados por um período médio de seis anos, com taxas mais elevadas observadas entre pessoas afrodescendentes¹⁴. Outros estudos contemporâneos indicam que a taxa de mortalidade pode alcançar 13%¹⁴. No Brasil, uma análise de 60 pacientes acompanhados entre 1985 e 2004 indicou uma taxa de mortalidade de 23%¹⁵.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A prevalência de DENMO varia conforme região geográfica, gênero e etnia, com predominância em mulheres não-brancas¹¹. Estima-se que a prevalência global seja de 1,51 casos por 100.000 habitantes (I^2 : 99,4%, IC 95% 1,21 a 1,81) com base em meta-análise de 2023, sendo a prevalência em mulheres de 2,82 por 100.000 habitantes (IC 95% 1,58 a 4,06) e de 0,58 por 100.000 habitantes (IC 95% 0,32 a 0,84) em homens¹⁷. Aponta-se a proporção de três a nove casos de DENMO em mulheres para cada homem com a doença^{10,18-22}. A incidência global estimada é de 0,351 (0,150 a 0,551) para mulheres e de 0,042 (0,027 a 0,056) para homens¹⁷.

No Brasil, a prevalência estimada em três estudos variou de 0,37 a 4,52 casos por 100.000 habitantes. Em estudo conduzido em Belo Horizonte, com 69 pessoas, a prevalência estimada foi de 4,52 por 100.000 habitantes (IC 95% 3,72 a 5,43)²³. Em Goiás, a prevalência estimada foi de 0,79 por 100.000 habitantes²⁴. Na cidade de Volta Redonda, Rio de Janeiro, foi encontrado apenas um caso de DENMO recorrente entre 375.000 habitantes; a prevalência estimada foi de 0,37 por 100.000 habitantes⁷.

A média de idade de manifestação dos sintomas é de cerca de 40 anos²³⁻²⁵. Entretanto, os sintomas podem acometer extremos de idade^{11,23}. Estudo com pacientes no Brasil, Argentina e Venezuela estima que 17,1% dos casos apresentam início tardio, acima dos 50 anos²⁶. Na infância, estudos sobre DENMO são mais escassos, e apontam que casos diagnosticados antes dos 18 anos variam de 5 a 10%²⁷.

Os resultados de saúde de longo prazo, como perda de visão e mortalidade, se correlacionam com a gravidade inicial dos surtos e número de recaídas²⁸. Um surto, ou recaída, se refere ao reaparecimento de sintomas relativos às características clínicas maiores, com piora objetiva da função neurológica, durando mais de 24 horas e com recuperação que pode ser completa (22%), parcial ou ausente (7%)^{11,29,30}. Um intervalo superior do que quatro semanas entre surtos indica uma recaída; do contrário, os eventos são considerados parte do mesmo surto¹. Pacientes com surtos que envolvem sintomas cerebrais ou de tronco encefálico tendem a ter um risco maior de complicações³¹.

Fatores como idade mais avançada no início da doença, associação com outras doenças autoimunes⁵, e afrodescendência estão associadas a um pior prognóstico. No entanto, apesar de haver diferenças raciais na gravidade dos surtos e nos padrões de manifestação clínica, um estudo acompanhando 610 pacientes AQP4-IgG positivo, entre 2006 e 2017, sugere que o principal determinante do prognóstico é o início precoce do tratamento imunossupressor, independentemente da raça³².

Com relação às doenças autoimunes em pacientes com DENMO, estima-se que um em cada quatro pacientes podem apresentar comorbidades³³. Condições que podem ocorrer de forma concomitante incluem lúpus eritematoso sistêmico, miastenia gravis, doença autoimune da tireoide, síndrome de Sjögren e síndrome do anticorpo antifosfolípideo, as quais podem influenciar o curso clínico da doença^{12,29}.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4.2 Fisiopatologia e diagnóstico da doença

A fisiopatologia de DENMO é caracterizada pela autoimunidade humoral, na qual os anticorpos AQP4-IgG têm como alvo a proteína aquaporina 4 (AQP4). A AQP4 é uma proteína de canal de água predominante no SNC, também expressa nos rins, no músculo esquelético, nas células parietais gástricas, nas vias aéreas e nas glândulas secretoras³³. No cérebro, a ligação dos anticorpos AQP4-IgG às AQP4 dos astrócitos resulta em danos a essas células, e, secundariamente, aos oligodendrócitos³³. A resposta imune é ainda intensificada pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6, e pela ativação das células T-helper 17, estando diretamente associados à atividade da doença, contribuindo para a secreção de autoanticorpos AQP4-IgG e seu efeito patogênico^{34,35}.

A definição dos critérios diagnósticos para DENMO tem sido revisada à medida que o conhecimento sobre a doença avança e inclui diferentes status sorológicos, espectro de síndromes clínicas e de neuroimagens com presença de lesões sugestivas da doença^{1,6,28,36}. O *2015 International Panel for NMOSD Diagnosis criteria (2015 IPND)*¹ é o principal critério diagnóstico para DENMO (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**), sendo recomendado pelo consenso latino-americano publicado em 2020¹².

Quadro 1. Critérios diagnósticos da DENMO.

Critérios diagnósticos para DENMO com AQP4-IgG positivo	<ol style="list-style-type: none">1. Pelo menos uma característica clínica maior2. Teste positivo para AQP4-IgG usando o melhor método de detecção disponível3. Exclusão de diagnósticos alternativos
Critérios diagnósticos para DENMO sem AQP4-IgG positivo ou com status desconhecido	<ol style="list-style-type: none">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">a. Pelo menos uma característica clínica maior deve ser neurite óptica, mielite aguda com mielite transversa longitudinalmente extensa ou síndrome de área postremab. Disseminação no espaço (duas ou mais características clínicas principais diferentes)c. Preenchimento dos critérios adicionais da RMN, como aplicável2. Teste negativo para AQP4-IgG usando o melhor método de detecção disponível ou teste não disponível3. Exclusão de diagnósticos alternativos
Características clínicas maiores	<ol style="list-style-type: none">1. Neurite óptica2. Mielite aguda3. Síndrome de área postrema: episódio de soluços inexplicáveis ou náuseas e vômitos4. Síndrome aguda do tronco cerebral5. Narcolepsia sintomática ou síndrome clínica diencefálica aguda com lesões diencefálicas típicas de DENMO na RMN6. Síndrome cerebral sintomática com lesões cerebrais típicas de DENMO

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Requisitos adicionais de RMN para DENMO sem AQP4-IgG e DENMO com status AQP4-IgG desconhecido	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neurite Óptica Aguda: requer RMN cerebral mostrando (a) achados normais ou apenas lesões não-específicas de substância branca OU (b) RMN 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 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 3. Síndrome de área postrema: requer associação com lesões de área postrema/medula dorsal 4. Síndrome de tronco cerebral aguda: requer lesões peripendimais no tronco cerebral
---	--

Fonte: Wingerchuk, 2015¹. DENMO: distúrbio do espectro da neuromielite óptica; AQP4-IgG: imunoglobulina G anti-aquaporina 4; RMN: ressonância magnética nuclear.

Para o diagnóstico de DENMO com AQP4-IgG positivo, o teste para detecção de AQP4-IgG é imprescindível. Além da positividade para o anticorpo, o diagnóstico pode ser confirmado quando associado a pelo menos uma das seis características clínicas maiores: neurite óptica, mielite aguda, síndrome de área postrema; síndrome aguda do tronco cerebral, narcolepsia sintomática ou síndrome diencefálica aguda com lesões típicas de DENMO, ou síndrome cerebral com lesões típicas de DENMO, além do descarte de diagnósticos alternativos. Em casos de pacientes inicialmente soronegativos para AQP4-IgG, mas com alta suspeita clínica, se recomenda uma segunda testagem após 3-6 meses, especialmente se o teste inicial foi realizado durante o período de remissão da doença ou logo após o uso de terapias imunossupressoras ou plasmaferese¹.

É indicado descartar outras doenças desmielinizantes como a esclerose múltipla (EM), além de doenças infecciosas e doenças nutricionais que poderiam mimetizar DENMO. A diferenciação precoce entre EM e DENMO é dificultada devido a manifestações clínicas iniciais semelhantes, o que anteriormente levou à classificação de DENMO como uma variante da EM³. No entanto, além do critério sorológico, o DENMO pode ser distinguido com base em fatores como distribuição demográfica, características clínicas, anormalidades laboratoriais e de imagem.

Características que diferenciam DENMO de EM incluem a morfologia e a distribuição de lesões em exames de RMN e achados em tomografia de coerência óptica (TCO). No DENMO, cerca de 85% das lesões da medula espinhal se estendem por mais de três segmentos vertebrais, caracterizando a mielite transversa longitudinalmente extensa, enquanto na EM as lesões geralmente envolvem apenas um segmento³⁷. Ainda por RMN, demonstra-se que a combinação de lesões corticais e o sinal da veia central, consistentemente diferenciam EM de DENMO com AQP4-IgG positivo³⁷.

A TCO complementa a avaliação ao identificar o grau de danos na camada de fibras nervosas da retina e na mácula, diferenciando pacientes com DENMO e EM^{37,38}. Variações nos marcadores do nervo óptico, como a razão de transferência de magnetização, apresentam-se de forma distinta e fornecem precisão na distinção diagnóstica^{37,39,40}. Neste momento, a TCO é incorporada ao SUS como uma ferramenta de apoio ao diagnóstico de glaucoma, retinopatia diabética e degeneração macular⁴⁰.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Testagem para AQP4-IgG

Atualmente, não há um teste específico para diagnóstico do DENMO no SUS, que pode resultar em atrasos no diagnóstico dos pacientes com DENMO no Brasil. A indisponibilidade de teste específico também limita a aplicação de terapias direcionadas para a pacientes com AQP4-IgG positivo. Digno de nota, o teste “Teste de detecção de anticorpos anti-aquaporina 4 em CBA” se encontra em análise pela CONITEC, com protocolo datado de 28/08/2024⁴¹.

4.3 Tratamento recomendado

O objetivo terapêutico principal é a prevenção de surtos e a redução do impacto dos sintomas relacionados à doença. O tratamento de DENMO é dividido em duas abordagens: o tratamento agudo, para suprimir surtos e limitar danos ao SNC, e o de longo prazo, que busca prevenir novas recaídas e incapacidades permanentes⁵. Até o momento, no cenário do SUS, não há um protocolo de tratamento e cuidado ou alternativas terapêuticas específicas para DENMO.

O tratamento do DENMO no Brasil ocorre principalmente de forma empírica, por meio de uma abordagem que contempla imunossuppressores e imunomoduladores, como rituximabe, azatioprina, micofenolato de mofetila, eculizumabe, satralizumabe e tocilizumabe^{38,42}. Dessas opções, rituximabe, azatioprina, micofenolato de mofetila, eculizumabe e tocilizumabe, até o momento, são de uso *off-label* no Brasil⁴³, não havendo indicação para o tratamento do DENMO, apesar da utilização na prática clínica^{7,11}. Os tratamentos para DENMO registrados na ANVISA incluem inebilizumabe, ravulizumabe e satralizumabe, sendo que a indicação para a população adolescente é contemplada apenas no caso do satralizumabe, conforme descrito abaixo:

- Ravulizumabe: Ultomiris® é indicado no tratamento de pacientes adultos com DENMO positivos para AQP4 e foi aprovado em 02/09/2019.
- Satralizumabe: Enspryng® é indicado em monoterapia ou em combinação com terapia imunossupressora para o tratamento do DENMO em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade soropositivos para IgG-AQP4 e recebeu aprovação em 21/12/2020.
- Inebilizumabe: Uplizna® é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com DENMO que são soropositivos para AQP4-IgG e foi aprovado em 19/12/2022.

Diretrizes da América Latina

De acordo com o Consenso Latino-Americano para o Manejo e Tratamento da DENMO, publicado em 2020, o uso de metilprednisolona intravenosa de alta dose (pulsoterapia) é recomendado nos surtos agudos e tem como objetivo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

reduzir a inflamação do SNC, seguido de um curso de corticosteroide oral³⁸. Caso o paciente não responda ou apresente resposta parcial, sugere-se que o uso de plasmaférese ou imunoadsorção possam ser benéficos.

Para a prevenção de surtos em longo prazo no DENMO, utiliza-se imunoterapia sistêmica. Essa recomendação é baseada em estudos observacionais com uso *off-label* de azatioprina, rituximabe e micofenolato de mofetila, sendo os dois últimos recomendados em primeira linha⁵. Destaca-se que, além das evidências limitadas em termos de perfil de eficácia observado para esses agentes, os frequentes eventos adversos também podem limitar o seu uso^{44–46}.

Quando há falha ou resposta subótima aos imunossuppressores utilizados na prática clínica, recomenda-se o uso de inebilizumabe, tocilizumabe, eculizumabe ou satralizumabe³⁸. É importante destacar que tais recomendações consideraram também a disponibilidade terapêutica na América Latina.

Diretrizes internacionais

O *International Delphi Consensus*, publicado em 2023, recomenda satralizumabe, eculizumabe ou inebilizumabe em pacientes adultos com DENMO soropositivos para AQP4-IgG no momento do diagnóstico, após o primeiro surto, ou após recaída devido à falha dos tratamentos existentes. A diretriz preconiza ainda que os tratamentos citados devem ser utilizados em monoterapia para reduzir o risco de eventos adversos adicionais do uso concomitante com terapias imunossupressoras⁴⁷.

Diretrizes do grupo *Neuromyelitis Optica Study Group* (NEMOS)⁴⁸, publicadas em 2024 com base no método Delphi, recomendam como primeira linha de terapia de longo prazo para DENMO com AQP4-IgG positivo os medicamentos biológicos eculizumabe, ravulizumabe, inebilizumabe, rituximabe ou satralizumabe. Como segunda linha, indicam-se micofenolato de mofetila, azatioprina ou tocilizumabe, sendo a decisão do tratamento ajustada às diferentes necessidades e situações clínicas⁴⁸. Fatores a serem considerados incluem a idade do paciente, atividade e gravidade da doença, presença de comorbidades autoimunes, gênero, perfil de segurança, disponibilidade do medicamento e seu status de aprovação regulatória⁴⁸. Destaca-se que, no mundo, o rituximabe continua a ser amplamente utilizado de forma *off-label*, com exceção do Japão, onde houve aprovação de rituximabe para DENMO em 2022⁴⁸.

O tratamento agudo, logo após um surto de DENMO, está alinhado com as recomendações latino-americanas, que incluem o uso de corticoterapia intravenosa ou terapia de aférese. Esse regime é seguido de um regime de corticoide oral de curto e médio prazo⁴⁸.

4.4 Impacto da doença

Por seu caráter limitante ao longo do tempo, o DENMO exerce um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, afetando o funcionamento cognitivo e psicológico^{5,49}. Estima-se que mais de 40% dos pacientes

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

apresentem algum grau de comprometimento cognitivo, incluindo dificuldades com atenção, concentração e memória, o que interfere diretamente nas atividades diárias⁵. Além disso, cerca de 45% dos pacientes reportam sintomas como ansiedade e depressão que, associados à dor intensa e ao comprometimento físico, resulta em uma qualidade de vida reduzida⁵⁰.

Um estudo realizado com 243 pacientes na Argentina reportou que pacientes com DENMO apresentam piores pontuações nos domínios de bem-estar emocional, funcionamento físico e social em comparação a pacientes com EM⁵⁰. Os pacientes com DENMO relataram dor corporal significativamente mais intensa e pior percepção da saúde geral em comparação com pacientes com EM⁵⁰.

Outro estudo, conduzido em 2016 com pacientes da plataforma online intitulada *PatientsLikeMe Online Community*, se observou que 59% dos pacientes com DENMO relataram que sua saúde limitava o tipo de trabalho ou outras atividades que poderiam realizar em toda ou na maior parte do tempo. Os sintomas que levaram a esta constatação foram comprometimento cognitivo, fadiga, dor e rigidez/espasticidade e foram classificados como moderados a graves por mais da metade dos pacientes com DENMO que preencheram os relatórios de qualidade de vida e gravidade dos sintomas^{42,51}.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Satralizumabe é um anticorpo monoclonal (mAb) humanizado IgG2 que se liga a IL-6R solúvel e de membrana e, dessa forma, inibe a cascata de sinalização da IL-6 através desses receptores. Os níveis de IL-6 são elevados no líquido cefalorraquidiano e no soro de pacientes com DENMO durante os períodos de atividade da doença. Algumas funções da IL-6 têm sido relacionadas à patogênese da DENMO, incluindo a produção de autoanticorpos patogênicos contra a AQP4⁵². A descrição técnica da tecnologia em questão é apresentada no Quadro 2.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Satralizumabe
Apresentação	Solução injetável para administração subcutânea de 120 mg/1 mL
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado em monoterapia ou em combinação com terapia imunossupressora para o tratamento de DENMO em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade soropositivos para anti-aquaporina-4-IgG (AQP4-IgG)
Indicação proposta	Indicado em monoterapia para o tratamento de DENMO em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos soropositivos para AQP4-IgG
Posologia e forma de administração	Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com corticosteroides orais (OCs), azatioprina (AZA) ou micofenolato de mofetila (MMF).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	<ul style="list-style-type: none"> • Doses iniciais: A dose inicial recomendada é de 120 mg de injeção SC a cada duas semanas nas três primeiras administrações (primeira dose na semana 0, segunda dose na semana 2 e terceira dose na semana 4). • Doses de manutenção: A dose de manutenção recomendada é de 120 mg de injeção SC a cada quatro semanas. <p>Duração do tratamento: destina-se ao tratamento de longo prazo. O uso de satralizumabe foi estudado apenas no contexto de administração crônica e o efeito da descontinuação não foi caracterizado. Os pacientes que descontinuam o medicamento devem ser rigorosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de recaída de DENMO.</p> <p>Deve ser administrado via SC usando uma seringa preenchida de uso único. O conteúdo total da seringa preenchida (1 mL) deve ser administrado. Os locais de administração recomendados são o abdômen e a coxa, devem ser alternados e nunca devem ser administradas em pintas, cicatrizes ou áreas em que a pele esteja sensível, com equimoses, hiperemiada, endurecida ou não intacta.</p>
Patente	PI0905076 [produto (macromolécula), vigência prevista até 25/09/2029] e BR112017014067 (formulação e novo uso, vigência prevista até 26/02/2036)*

Fonte: dossiê do demandante. *Para mais informações, consultar o apêndice.

5.1 Contraindicações

Satralizumabe é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a satralizumabe ou qualquer um de seus excipientes⁵².

5.2 Precauções e advertências

Os pacientes tratados com satralizumabe podem ser mais suscetíveis a infecções. Os profissionais de saúde devem ter cuidado ao considerar o uso de satralizumabe em pacientes com história de infecção recorrente ou com condições subjacentes que podem predispor os pacientes a infecções⁵².

5.3 Eventos adversos

As reações adversas ao medicamento (RAMs) mais frequentemente relatadas foram cefaleia, artralgia e reações relacionadas com a administração. Eventos adversos graves relacionados ao medicamento, incluindo infecções, foram relatados em 2,9% dos pacientes que receberam o tratamento com satralizumabe na porção controlada por placebo dos estudos clínicos. Houve 3,8% dos pacientes tratados com satralizumabe que descontinuaram os estudos devido a eventos adversos e 22,1% que tiveram interrupções da dose devido a eventos adversos (por exemplo, infecções). Essas taxas foram comparáveis às taxas observadas em pacientes tratados com placebo⁵².

5.4 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS)/Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) e, além disso, na Câmara de Regulação do

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Mercado de Medicamentos (Cmed), da Anvisa. Foram considerados os menores preços de compras públicas, bem como o preço do satralizumabe sugerido para incorporação pelo demandante na proposta submetida à avaliação da Conitec (Quadro 3).

Quadro 3. Preço da tecnologia.

Medicamento	Preço proposto pelo demandante ¹	PMVG 18% ²	PMVG 0% ²	PMVG sem Imposto ²	Preço praticado em compras públicas ³
Seringa preenchida, solução injetável para administração subcutânea – 120 mg	R\$ 26.633,18	R\$ 39.432,19	R\$ 31.467,44	R\$ 28.095,92	–

¹ Desconto de 47% sobre o Preço Fábrica (PF 18% de R\$ 50.251,29). ² Tabela CMED publicada em 05/11/2024, sendo que o medicamento não é isento. ³ Não foi encontrado nenhum registro de compra pública do medicamento.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia e segurança do satralizumabe para o tratamento de DENMO em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos soropositivos para AQP4-IgG, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação da PICO encontra-se no Quadro 4.

Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS).

População	Pacientes com doenças do espectro da neuromielite óptica (DENMO)
Intervenção	Satralizumabe em monoterapia ou satralizumabe em combinação com terapia imunossupressora
Comparação	Placebo
Desfechos	<p>Primários (críticos):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tempo para a primeira recaída clínica; <p>Secundários (importantes):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteração no escore de dor da Escala Visual Analógica (VAS); - Alteração no escore de fadiga da Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas (FACIT); - Qualidade de vida;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	- Eventos adversos
Desenho de Estudo	Ensaio clínico randomizado ou revisão sistemática com ou sem metanálise

Fonte: Dossiê do demandante (pág. 22).

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

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca realizada até novembro de 2023, utilizaram-se as seguintes bases de dados: Cochrane CENTRAL, MEDLINE via Pubmed, Embase, GreyNet, greyLit e Google Acadêmico. Também foram citadas buscas complementares conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados, além de mecanismos de busca adicionais no Google® e em outras ferramentas online, buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. As estratégias de busca foram amplas (pág. 23 do dossiê), utilizando termos adequados para a doença e para a intervenção, sem restrições de datas e idioma.

Para identificar as evidências clínicas, o demandante selecionou referências de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

- Critérios de inclusão: estudos do tipo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com ou sem metanálise que avaliaram eficácia e segurança do tratamento de pacientes com DENMO em uso de satralizumabe em monoterapia e satralizumabe em combinação com terapia imunossupressora.
- Critérios de exclusão: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos observacionais, e estudos sem grupo comparador.

A partir da estratégia e critérios foram identificadas 430 citações. Após remoção das duplicatas, foram avaliados 292 resumos e selecionados para leitura na íntegra 31 artigos, dos quais nove foram incluídos, conforme é apresentado no fluxograma presente na página 26 do dossiê.

Das nove citações incluídas, três foram ECRs (estudos pivotais SakuraSky e SakuraStar, além do estudo de extensão SakuraMoon) e seis foram revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram o uso de ixequizumabe frente ao placebo e outras intervenções avaliadas. Tais estudos avaliaram pacientes adultos e/ou pediátricos com DENMO, podendo ser AQP4-IgG soropositivo ou soronegativo. Nas tabelas das páginas 27 e 38 do dossiê estão resumidas as principais características e resultados desses estudos.

Em relação a síntese e análise dos dados, o dossiê apresenta os resultados de forma narrativa dos ECRs incluídos e características das revisões sistemáticas em formato de tabela. Também apresenta uma meta-análise de dados que

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

foram agrupados para o subgrupo de pacientes soropositivos para AQP4-IgG para o desfecho incidência de recaídas usando a interface *Rstudio do R versão 4.0.3* com o pacote meta.

A avaliação de risco de viés apresentada pelo demandante utilizou a ferramenta RoB 2.0 para avaliação dos ensaios clínicos randomizados e AMSTAR 2 para a avaliação das revisões sistemáticas. Os ECRs foram classificados com baixo risco de viés, enquanto a maioria das RS apresentaram grau de confiança criticamente baixo por apresentarem mais de uma falha crítica, acompanhada por falhas não críticas.

Em relação a avaliação da certeza da evidência, o demandante utilizou a ferramenta adequada, GRADE, considerando os desfechos Incidência de recaídas/ surtos, Variação do escore EVA para dor, Variação do escore FACIT-F e Taxa anualizada de surto. A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou de moderada a alta de acordo com o desfecho avaliado. O principal motivo para redução da qualidade foi a imprecisão, devido elevada amplitude do intervalo de confiança.

O demandante concluiu que, diante dos resultados apresentados pelas evidências clínicas e com base no perfil de segurança e eficácia apresentado, o tratamento a longo prazo com satralizumabe é uma opção de terapia de manutenção contra os surtos/ataques favorável para o tratamento de pacientes com DENMO soropositivo para AQP4-IgG, concluindo-se que os benefícios clínicos e sociais de satralizumabe para indicação proposta suportam a proposta de incorporação.

6.2 Avaliação crítica da demanda

Após análise crítica do dossiê do demandante, considera-se que a pergunta de pesquisa foi formulada de maneira apropriada, entretanto é importante enfatizar que não houve um detalhamento adequado da população, bem como adequação do comparador utilizado. Quanto ao aspecto metodológico, as bases de dados utilizadas foram adequadas e suficientes, com estratégias de buscas adequadas.

As ferramentas utilizadas para avaliação de risco de viés e certeza da evidência foram consideradas adequadas, entretanto a tabela GRADE é apresentada por estudo individual em vez de unir as informações dos ECRs, especialmente o desfecho de incidência de recaídas, cujo dossiê apresenta meta-análise específica.

Os nove estudos incluídos não correspondem exatamente à população estabelecida na PICO, pois os estudos incluem pacientes AQP4-IgG soropositivo bem como AQP4-IgG soronegativo; desta forma, são estudos com evidências indiretas. Além disso, o dossiê incluiu tanto revisões sistemáticas como ECRs (estudos pivotais), sendo que poderia ter sido escolhido apenas um tipo de delineamento de estudo. Os resultados foram apresentados de forma narrativa e individual, não permitindo análise e comparação por desfecho. Diante dos aspectos considerados críticos, foram reproduzidas as estratégias de busca apresentadas pelo demandante e realizada uma seleção de estudos em concordância com a PICO reestruturada pelo NATS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.3 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

A PICO elaborada pelo demandante foi reestruturada, considerando alterações na população, comparador e nos desfechos, conforme é apresentado no Quadro 5.

Quadro 5. Pergunta PICO reestruturada pelo NATS

	Demandante	NATS
População	Pacientes com doenças do espectro da neuromielite óptica (DENMO)	Pacientes com doenças do espectro da neuromielite óptica (DENMO) soropositivos para AQP4-IgG
Intervenção (tecnologia)	Satralizumabe em monoterapia ou satralizumabe em combinação com terapia imunossupressora	Idem
Comparação	Placebo	Placebo como monoterapia ou em cointervenção com imunossupressores
Desfechos (Outcomes)	<p>Primários (críticos):</p> <p>Tempo para a primeira recaída clínica</p> <p>Secundários (importantes):</p> <p>Alteração no escore de dor da Escala Visual Analógica (VAS)</p> <p>Alteração no escore de fadiga da Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas (FACIT)</p> <p>- Qualidade de vida</p> <p>- Eventos adversos</p>	<p>Primários (críticos):</p> <p>- Tempo para a primeira recaída clínica;</p> <p>- Eventos adversos;</p> <p>Secundários (importantes):</p> <p>- Alteração no escore de dor da Escala Visual Analógica (VAS);</p> <p>- Alteração no escore de fadiga da Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas (FACIT);</p> <p>- Incapacidade (escala EDSS).</p>
Tipo de estudo	ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e/ou metanálises	Idem

Foram reproduzidas as buscas realizadas nas bases de dados: Cochrane CENTRAL, MEDLINE via Pubmed, LILACS e Embase. A busca foi realizada em setembro de 2024, segundo critérios de inclusão e exclusão definidos pelo demandante. O Quadro 6 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

Quadro 6. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	N de resultados da busca
MEDLINE (via Pubmed)	((Neuromyelitis Optica[MeSH Terms]) OR (NMO Spectrum Disorder) OR (NMO Spectrum Disorders) OR (Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder) OR (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders) OR (Devic Neuromyelitis Optica) OR (Devic Neuromyelitis Opticas) OR (Neuromyelitis Optica, Devic) OR (Neuromyelitis Opticas, Devic) OR (Devic's Disease) OR (Devics	113

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Disease) OR (Disease, Devic's) OR (Devic Disease) OR (Disease, Devic) OR (Devic Syndrome) OR (Syndrome, Devic) OR (Devic's Syndrome) OR (Devics Syndrome) OR (Syndrome, Devic's) OR (Devic's Neuromyelitis Optica) OR (Devics Neuromyelitis Optica) OR (Neuromyelitis Optica, Devic's) OR (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder) OR (Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders) AND ("satralizumab"[All Fields] OR satralizumab[Text Word]))	
EMBASE (via Elsevier)	((('neuromyelitis optica'/exp OR 'neuromyelitis optica' OR 'nmo spectrum disorder' OR 'nmo spectrum disorders' OR 'neuromyelitis optica nmo spectrum disorder' OR 'neuromyelitis optica spectrum disorders' OR 'devic neuromyelitis optica' OR 'neuromyelitis optica devic' OR 'devics disease' OR 'disease devic s' OR 'devic disease'/exp OR 'devic disease' OR 'disease devic' OR 'syndrome devic' OR 'devic syndrome'/exp OR 'devic syndrome' OR 'devics syndrome' OR 'syndrome devic s' OR 'devics neuromyelitis optica' OR 'neuromyelitis optica devic s' OR 'neuromyelitis optica spectrum disorder'/exp OR 'neuromyelitis optica spectrum disorder' OR 'neuromyelitis optica nmo spectrum disorders') AND ('satralizumab'/exp OR 'satralizumab' OR 'satralizumab-mwge'/exp OR 'satralizumab-mwge' OR 'enspryng'/exp OR 'enspryng') AND [embase]/lim)	336
Central (via Cochrane Library)	#1 MeSH descriptor: [Neuromyelitis Optica] explode all trees #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" OR "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" #3 #1 OR #2 #4 ("satralizumab"):ti,ab,kw OR ("satralizumab-mwge"):ti,ab,kw OR ("enspryng") #5 #3 AND #4	70
LILACS (via BVS)	((("Neuromielite Óptica" OR "Neuromyelitis Optica" OR "Neuromielitis Óptica" OR "Doença de Devic" OR "Neuromielite Óptica de Devic") AND ("satralizumab" [Supplementary Concept] OR "enspryng" OR "satralizumab-mwge" OR "satralizumabe"))	0

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 e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

Foram encontradas 519 citações de estudos. Destas, 180 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 44 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos três estudos. Na Figura 1, é resumido o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

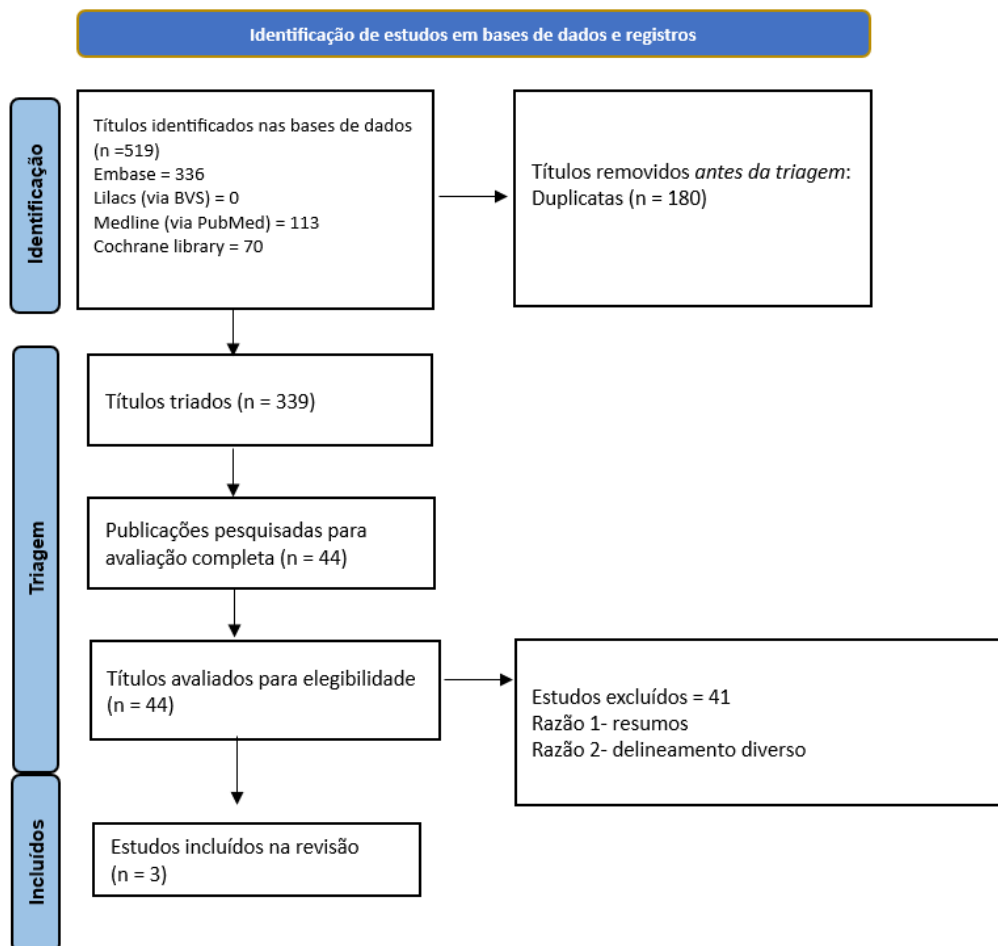


Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade

A reprodução da busca pelo NATS alcançou resultados semelhantes aos apresentados pelo demandante, identificando um número maior de citações na busca. As três evidências incluídas pelo grupo elaborador já estavam presentes no relatório do demandante: Yamamura et al. (SakuraSky)⁵³, Traboulsee et al. (SakuraStar)⁵⁴ e Kleiter et al. (SakuraMoon)⁵⁵.

6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Os estudos incluídos foram três ECRs: Yamamura et al. (SakuraSky)⁵³ e Traboulsee et al. (SakuraStar)⁵⁴, estudos pivotais, e Kleiter et al. (SakuraMoon)⁵⁵, estudo de extensão. Optou-se por incluir apenas os ECRs, desconsiderando-se as revisões sistemáticas com meta-análises, devido maior adequação a PICO e ao contexto terapêutico apresentado pelo SUS. No quadro 7 estão apresentadas as principais características dos estudos incluídos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 7. Principais características dos estudos incluídos

Estudo	Delineamento	Objetivo	População	Intervenção/Comparador	Duração do tratamento ^a	Desfechos
Yamamura et al. (SakuraSky)	ECR de fase III	avaliar a eficácia e segurança de satralizumabe como terapia adicional ao tratamento padrão com dose estável (terapia imunossupressora: corticoide oral, azatioprina, micofenolato de mofetila)	Adulto e pediátrico (12 a 74 anos) com distúrbio do espectro da neuromielite óptica, podendo ser AQP4-IgG soropositivo ou soronegativo com duas recaídas há pelo menos um ano antes do ingresso ao estudo e com pontuação de 0 a 6,5 na EDSS	Randomizado: N = 83 Grupo Satralizumabe+TIS: 41 Grupo Placebo+TIS: 42	Satralizumabe: 107,4 semanas (variação de 2 a 224) Placebo: 32,5 semanas (variação de 0 a 180)	<u>Primários:</u> - Tempo até o primeiro surto/ataque definido por protocolo na fase duplo-cega. <u>Secundários (medidos no baseline e semana 24):</u> - Escala Visual Analógica (EVA) para dor; - Avaliação do escore FACIT-F2; <u>Secundários pré-definidos adicionais (baseline e até semana 216):</u> - Proporção de pacientes livres de surtos/ataques; - Taxa anualizada de surtos (ARR); - Variação do SF-36; - Questionário EQ-5D4; - T25W - timed 25-foot walk speed; - Rankin modificada; - Entrevista Zarit Burden; - Escore EDSS;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

						- Acuidade visual; <u>Segurança:</u> - eventos adversos; - eventos adversos sérios;
Traboulsee et al. (SakuraStar)	ECR de fase III	avaliar a eficácia e segurança de satralizumabe em monoterapia em pacientes adultos com DENMO que não receberam nenhuma outra terapia imunossupressora	Adulto (18 a 74 anos) com distúrbio do espectro da neuromielite óptica, podendo ser AQP4-IgG soropositivo ou soronegativo com menos um surto documentado nos 12 meses anteriores ao <i>screening</i> , além de um escore EDSS ≤ 6,5	Randomizado: N = 95 Grupo Satralizumabe: 63 Grupo Placebo: 32	Satralizumabe: 92,3 semanas (variação de 0 a 202 semanas) Placebo: 54,6 semanas (2 a 216 semanas)	<u>Primários:</u> - Tempo até o primeiro surto/ataque definido por protocolo na fase duplo-cega. <u>Secundários (medidos no baseline e semana 24):</u> - Escala Visual Analógica (EVA) para dor; - Avaliação do escore FACIT-F; <u>Secundários pré-definidos adicionais (baseline e até semana 216):</u> - Proporção de pacientes livres de surtos/ataques; - Taxa anualizada de surtos; - Variação do SF-36; - Questionário EQ-5D; - T25W - timed 25-foot walk speed; - Escala Rankin modificada; - Entrevista Zarit Burden; - Escore EDSS; - Acuidade visual;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

						<ul style="list-style-type: none"> - Acuidade visual baixo contraste; <p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - eventos adversos; - eventos adversos sérios;
Kleiter et al. (SakuraMoon)	Extensão de longo prazo	avaliar a eficácia e segurança da continuidade do uso de satralizumabe nos pacientes participantes dos estudos SakuraStar e SakuraSky AQP4-IgG soropositivo totalizando 8,9 anos de estudos	Adulto e pediátrico (12 a 74 anos) com distúrbio do espectro da neuromielite óptica, podendo ser AQP4-IgG soropositivo ou soronegativo	46/55 pacientes AQP4-IgG+ (84%) no SAKuraSky e 57/64 pacientes no SAKuraStar (89%) continuaram dos períodos duplo-cegos	Satralizumabe foi de 4,4 anos (0,1 - 7,0) no SakuraSky e 4,0 anos (0,1 - 6,0) no SakuraStar	<p><u>Primários (até 39 meses):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentagem de pacientes com eventos adversos, eventos adversos de interesse especial, eventos adversos sérios. <p><u>Secundários (até 39 meses):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tempo até o primeiro surto/ataque; - Escala Columbia-Suicide Severity - C-SSRS; - Porcentagem de pacientes com infecções sérias e hepatotoxicidade; - Porcentagem de pacientes livre de recaída; - Taxa anualizada de surtos (ARR); - Mudança na escala de escore EDSS; - Tempo para piora do EDSS; - Porcentagem de pacientes sem piora no EDSS;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

						<ul style="list-style-type: none"> - Mudança na acuidade visual; - Concentração de interleucina-6 no sangue;
--	--	--	--	--	--	--

^aMediana de duração do tratamento. EDSS: *Expanded Disability Status Scale*;TIS: Terapia com imunossupressor; FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*. Fonte: Adaptado do demandante.

6.5 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS

A avaliação do risco viés dos estudos (SakuraSky e SakuraStar) utilizou a ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoBs 2.0). Para cada um dos cinco domínios avaliados, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como risco de viés baixo, alto ou com algumas preocupações. Os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés, conforme avaliação demonstrada na Figura 2.

Estudo avaliado	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Yamamura et al. (SakuraSky)	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
Traboulsee et al. (SakuraStar)	+	+	+	+	+	!	Algumas preocupações
						-	Alto risco
	D1	D2	D3	D4	D5		
	Processo de randomização	Desvios da intervenção pretendida	Dados ausentes do desfecho	Avaliação do desfecho	Descrição seletiva dos resultados		

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

6.6 Efeitos desejáveis da tecnologia

Incidência de recaídas

No estudo SakuraSky, satralizumabe demonstrou uma redução de risco de surto de 79% (HR: 0,21 [IC 95%: 0,06 a 0,75]) em relação ao grupo placebo, no subgrupo soropositivos para AQP4-IgG. A porcentagem de pacientes livres de surtos em 48 semanas foi de 92% no grupo satralizumabe e 60% no grupo placebo, e em 96 semanas estes valores foram de 92% e 53%, e na semana 144 os valores foram 85% e 53%, respectivamente.

Já no estudo SakuraStar, no subgrupo soropositivos para AQP4-IgG, satralizumabe em monoterapia reduziu o risco de surto/ataque em 74% (HR: 0,26 [IC 95%: 0,11 a 0,63]) em relação ao grupo placebo. A porcentagem de pacientes livres de surtos em 48 semanas foi de 83% e em 96 e 144 semanas estes valores foram de 77%.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

No estudo de extensão (SakuraMoon), a proporção estimada dos pacientes que ficaram livres de recaída e a taxa de recaída anual foram semelhantes entre os estudos (quadro 8).

Quadro 8. Desfechos avaliados do SakuraSky e do SakuraStar no estudo de extensão

Desfechos	SakuraSky (n=49)	SakuraStar (n=62)
Recaídas definido por protocolo		
Pacientes com ≥ 1 recaída	12 (24%)	17 (27%)
Número de eventos	24	19
Sem recaídas até 96 semanas (IC 95%)	85% (71 - 92%)	77% (64 - 86%)
Sem recaídas até 192 semanas (IC 95%)	71% (55 - 83%)	73% (59 - 83%)

Legenda: IC – intervalo de confiança. Fonte: Adaptação do estudo SakuraMoon e dossiê.

Taxa anualizada de surtos

A diferença média ajustada entre os grupos, no estudo SakuraSky, foi de 0,34 (IC 95%: 0,15 a 0,77). Já no estudo SakuraStar, a diferença média ajustada entre os grupos foi de 0,41 (IC 95%: 0,21 a 0,79). No estudo de extensão, a taxa anualizada foi de 0,08 (IC 95%: 0,06-0,10).

Dor (variação do escore EVA)

No estudo SakuraSky, a diferença média ajustada entre os grupos no escore EVA para dor na semana 24 em relação à linha de base não foi estatisticamente significativa (diferença entre os grupos de 4,08; IC 95%: -8,44 a 16,61; $p=0,52$). Enquanto no estudo SakuraStar, a variação média para o escore não diferiu significativamente entre os grupos (diferença entre os grupos para a variação média do escore: 3,21; IC 95%: -50,9 a 11,52; $p=0,44$).

Fadiga (variação do escore FACIT-F)

No estudo SakuraSky, a diferença entre os grupos quanto à variação média no escore FACIT-F na semana 24 em relação ao *baseline* foi de -3,10 (IC 95%: -8,38 a 2,18). E no estudo SakuraStar, a diferença entre os grupos para a variação média do escore foi de 2,11 (IC 95%: -1,01 a 5,22).

Incapacidade (variação da escala EDSS)

No estudo SakuraStar, a variação em relação ao *baseline* para o grupo satralizumabe foi -0,34 (IC 95%: -0,62 a -0,05) e para o grupo placebo foi -0,17 (IC 95%: -0,52 a 0,19). Enquanto no estudo SakuraSky, a variação do escore para o grupo satralizumabe foi de -0,10 e para o grupo placebo foi -0,21. No estudo de extensão, SakuraMoon, 90% (75 - 96%)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

dos pacientes do SakuraSky e 86% (73 - 93%) do SakuraStar tratados com satralizumabe mantiveram a pontuação da EDSS ao final da 192ª semana.

6.7 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Segurança

No estudo SakuraSky, 37 pacientes (90%) do grupo satralizumabe e 40 (95%) do grupo placebo apresentaram pelo menos um EA, conforme é apresentado no quadro 9.

Quadro 9. Resultados de segurança do estudo SakuraSky

Eventos	Grupo satralizumabe (N=41)		Grupo placebo (N=42)	
	Pacientes N (%)	Eventos (IC 95%) N/pacientes-ano	Pacientes N (%)	Eventos (IC 95%) N/pacientes-ano
EA	37 (90)	485,2 (437,7 a 536,5)	40 (95)	514,3 (458,2 a 575,2)
EA grave	7 (17)	11,5 (5,2 a 21,8)	9 (21)	20,2 (10,4 a 35,2)
Morte	0	0	0	0
Reação relacionada a Injeção	5 (12)	21,7 (12,6 a 34,7)	2 (5)	3,4 (0,4 a 12,1)
Reação anafilática	0	0	0	0

Legenda: NA - não avaliável; IC - intervalo de confiança; EA - evento adverso. Fonte: Adaptação do estudo SakuraSky e dossiê.

Já a avaliação da segurança do estudo SakuraStar indicou que 92% dos pacientes do grupo satralizumabe e 75% do grupo placebo apresentaram EA em qualquer grau (quadro 10).

Quadro 10. Resultados de segurança do estudo SakuraStar

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Legenda: IC - intervalo de confiança; EA - evento adverso; NA - não avaliável. Fonte: Adaptação do estudo SakuraStar e dossiê.

Os resultados a longo prazo (SakuraMoon) analisaram os dados de segurança dos pacientes AQP4-IgG+ tratados com satralizumabe nos estudos SakuraSky e SakuraStar, conforme é demonstrado no quadro 11.

Quadro 11. Resultados de segurança a longo prazo de satralizumabe

Evento	SakuraSky (satralizumabe com TIS - população AQP4-IgG+, n=49; PA = 203,9)		SakuraStar (satralizumabe monoterapia - população AQP4-IgG+, n=62; PA = 236,2)	
	Pacientes, n (%)	EA por 100 PA (IC 95%)	Pacientes, n (%)	EA por 100 PA (IC 95%)
Todos EAs	48 (98,0)	400,7 (373,7–429,1)	62 (100)	324,8 (302,2–348,6)
EAs Sérios	19 (38,8)	14,2 (9,5–20,4)	13 (21,0)	8,1 (4,6–13,6)
EAs Severos	11 (22,4)	7,4 (4,1–12,4)	16 (25,8)	14,4 (8,6–21,8)
EAs que levaram a descontinuação	4 (8,2)	2,5 (0,8–5,8)	3 (4,8)	1,3 (0,3–3,6)
EAs Fatal	0	0 (NE–1,8)	0	0 (NE–1,6)

Legenda: TIS - terapia com imunossupressor; PA - Paciente-ano; AQP4-IgG+ - Aquaporina-4 anticorpos positivos; EA - Eventos adversos; NE - Não estimável. Fonte: Adaptação do estudo SakuraMoon e dossiê.

6.8 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE). Os estudos SakuraSky e SakuraStar foram incluídos nesta análise, sendo que os desfechos avaliados foram incidência de recaídas (com dados da meta-análise do demandante), variação do escore EVA para dor, variação do escore FACIT-F e taxa anualizada de surto.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou entre certeza alta, moderada e baixa para os desfechos avaliados. Os principais motivos para redução da qualidade foram evidência indireta, pois a população abrangia tanto soropositivos como soronegativos para AQP4-IgG, e imprecisão, pois o intervalo de confiança perpassa o valor nulo e/ou apresenta elevada amplitude. A certeza de evidência foi avaliada por desfecho, como pode ser observado na tabela 1.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tabela 1. Certeza de evidência para os desfechos de eficácia e segurança dos estudos SakuraStar e SakuraSky.

Avaliação da certeza de evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Satralizumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Incidência de recaídas												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	12/68 (17.6%)	25/51 (49.0%)	HR 0.24 (0.12 para 0.50)	341 menos por 1.000 (de 413 menos para 204 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Dor (variação do escore EVA)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	Diferença entre grupos SakuraStar: 2,11 (-1,01 a 5,22) SakuraSky: 4,08 (-8,44 a 16,61)				⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
Fadiga (variação do escore FACIT-F)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	Diferença entre grupos SakuraStar: 2,11 (-1,01 a 5,22) SakuraSky: -3,10 (-8,38 a 2,18)				⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
Incapacidade (variação na escala EDSS)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	Variação em relação ao baseline SakuraStar: para o grupo satralizumabe foi -0,34 (IC 95%: -0,62 a -0,05) e para o grupo placebo foi -0,17 (IC 95%: -0,52 a 0,19). SakuraSky: para o grupo satralizumabe foi de -0,10 e para o grupo placebo foi -0,21.				⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE

Taxa anualizada de surto

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Avaliação da certeza de evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Satralizumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	Diferença entre grupos SakuraStar: 0,41 (0,21 a 0,79) SakuraSky: 0,34 (0,15 a 0,77)				⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO

Eventos adversos

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	Eventos por 100 pacientes-ano SakuraStar Satralizumabe - N: 58 473,9 (435,0 a 515,4) Placebo - N: 24 495,2 (429,1 a 568,6) Eventos (IC 95%) N/pacientes-ano SakuraSky Satralizumabe - N: 37 485,2 (437,7 a 536,5) Placebo - N: 40 514,3 (458,2 a 575,2)				⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	--	--	--	-------------------------------	---------

Legenda - IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; EVA: Escala visual analógica; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue.

Explicações:

a. População divergente da especificada na PICO

b. IC perpassa o valor nulo/amplo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparando os efeitos desejáveis (desfechos de eficácia) com os efeitos indesejáveis (desfechos de segurança), é possível observar que a tecnologia em avaliação, a partir da literatura avaliada, demonstra uma significativa redução no risco de surtos em comparação com o placebo. Embora as variações nos escores de dor (EVA), fadiga (FACIT-F) e incapacidade (EDSS) não tenham sido estatisticamente significativas, há uma tendência de controle, com uma porcentagem substancial dos pacientes mantendo a capacidade funcional. O perfil de segurança pode ser considerado tolerável, já que há uma incidência considerável de EAs, o que sugere a necessidade de monitoramento contínuo e precauções para minimizar riscos. É necessário ressaltar que a qualidade geral das evidências avaliadas foi considerada alta para o desfecho incidência de recaídas; moderada para os desfechos incapacidade, taxa anualizada de surtos e eventos adversos; e baixa para os desfechos dor e fadiga.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante conduziu uma análise de custo-utilidade de satralizumabe em comparação com cuidado padrão, sem utilização de medicamento modificador da doença. As principais características do modelo são descritas no Quadro 12.

Quadro 12. Características da avaliação econômica desenvolvida pelo demandante.

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade
População-alvo	Adultos e adolescentes a partir de 12 anos com doenças do espectro da neuromielite óptica (DENMO)
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Satralizumabe
Comparadores	Cuidado padrão, sem medicamento modificador da doença
Horizonte temporal	50 anos
Desfecho de saúde	Anos de vida ajustados pela qualidade
Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Foram utilizados dados de utilidade obtidos nos centros de pesquisa do estudo SakuraStar
Taxa de desconto	5%

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo	Modelo de Markov, baseado na ocorrência de surtos
Pressupostos do modelo	<p>Duração do ciclo: 4 semanas.</p> <p>Foi assumida a mesma taxa de mortalidade para ambos os braços, a depender do estado de saúde.</p> <p>As doses dos medicamentos foram calculadas com base nas bulas registradas na ANVISA.</p> <p>HR para ocorrência de surto, bem como taxa de surtos, obtidos a partir de estudo clínico randomizado.</p>
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade univariada e probabilística

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 51.

A população foi definida de acordo com a indicação pleiteada, que é de pacientes com DENMO AQP4+. O horizonte temporal de 50 anos, dividido em ciclos de quatro semanas, foi considerado equivalente ao tempo de vida, visto que os pacientes entram no modelo com 42,7 anos, idade média de linha de base do estudo SakuraStar⁵⁴. Assumiu-se ainda que 75% dos pacientes são mulheres⁵⁶.

A intervenção consiste em satralizumabe em monoterapia, com aplicação subcutânea de uma injeção a cada duas semanas nas três primeiras administrações (semanas 0, 2 e 4), e em seguida uma injeção a cada quatro semanas. O comparador é o cuidado padrão, sem medicamento modificador da doença, visto que não há tratamento incorporado para o tratamento da neuromielite óptica, e não existe PCDT para doença.

7.1.1 Estrutura do modelo

Foi desenvolvido um modelo de Markov baseado em análises econômicas para o tratamento da DENMO submetidas a Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH - Canadá)⁵⁷, atual Canada's Drug Agency (CDA), e a Haute Autorité de Santé (HAS - França)⁵⁸. Na submissão realizada ao CADTH foi adotado um modelo de custo-efetividade de 12 estados, baseados na ocorrência e acúmulo de surtos, que podem ou não progredir ao estado de incapacidade de longo prazo. Todos os pacientes ingressam no modelo livres de surtos. A relevância do acúmulo de surtos decorre do aumento da probabilidade de incapacidade permanente à medida que mais surtos ocorrem. No entanto, não foram encontradas referências que relataram diferentes probabilidades de incapacidade permanente para diferentes números de surtos. Já a análise submetida à agência HAS é uma simplificação desse modelo, no qual a probabilidade de incapacidade permanente não depende do número de surtos. Portanto, o modelo é composto por três estados: livre de incapacidade permanente, incapacidade permanente e morte.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O modelo apresentado pelo demandante é uma réplica daquele submetido ao CADTH, no entanto, a análise base se assemelha àquela submetida à agência HAS, visto que utiliza a mesma probabilidade de incapacidade permanente, independentemente do número de surtos ocorridos, dada à falta de dados mais detalhados publicados.

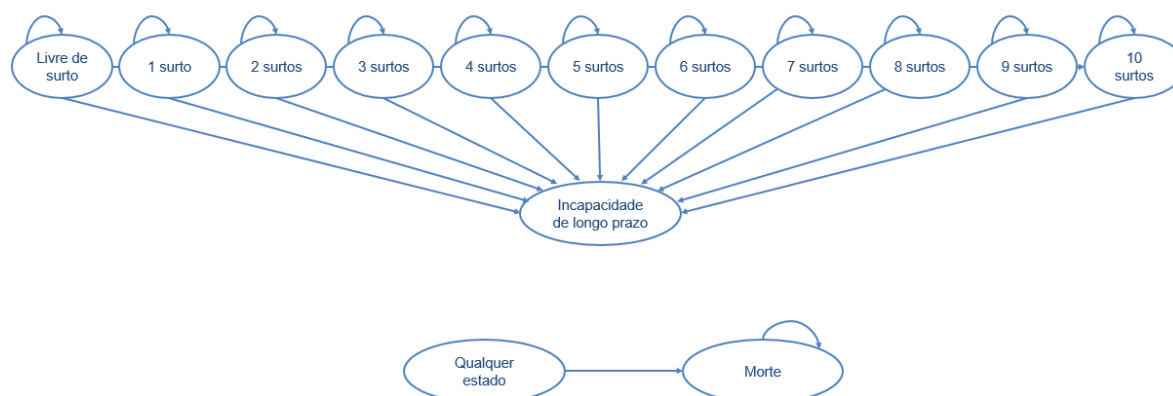


Figura 3. Modelo de custo-efetividade utilizado.

Fonte: Dossiê do demandante, pag. 54.

7.1.2 Probabilidade de progressão e morte

A probabilidade de ocorrência de surtos no braço cuidado padrão é de 4,8% a cada quatro semanas, calculada a partir da curva de Kaplan-Meier de tempo para o primeiro surto, assumindo-se a mesma probabilidade de ocorrência de surtos ao longo do tempo. Para a construção da curva, foram utilizados os dados relatados no estudo SakuraStar⁵⁴ até a semana 72.

Para o cálculo da probabilidade de surtos no braço tratado com satralizumabe, utilizou-se o HR de 0,26 relatado no mesmo estudo, ou seja, 74% de probabilidade de redução de surtos (IC 95%: 0,11 a 0,63)⁵⁴. O HR foi extrapolado para todo o horizonte de tempo da análise.

A cada surto, a probabilidade de progressão para incapacidade permanente é de 17,5%^{58,59}. A probabilidade de morte assumida para o estado livre de surtos é igual àquela da população em geral, de acordo com as tábuas de mortalidade do IBGE. Para os pacientes que já sofreram ao menos um surto, adotou-se o risco relativo de morte relatado na literatura para os pacientes com DENMO⁶⁰.

7.1.3 Qualidade de vida

Os dados de qualidade de vida foram obtidos por meio de dados não publicados do estudo SakuraStar, que avaliou a qualidade de vida dos pacientes do estudo de acordo com seu nível de EDSS. Os níveis de EDSS foram agrupados

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

de forma que valores de 0-6 são aqueles pacientes sem incapacidade permanente, e 7-9 são pacientes que já tem incapacidade permanente⁵⁸. Foi feita uma média ponderada com o número de pacientes em cada nível de EDSS participantes do estudo SakuraStar. Para pacientes sem surto foi considerada uma utilidade de 0,822, e de 0,516 para aqueles com incapacidade permanente. Os pacientes ainda podem sofrer perda temporária ou permanente de qualidade de vida resultantes de surtos, nos valores de -0,071⁵⁴ e -0,08⁶¹.

7.1.4 Descontinuação do tratamento

A partir da premissa de que o principal motivo para descontinuação do tratamento com medicamentos modificadores da doença é a ocorrência de surto, a probabilidade de descontinuação de satralizumabe foi calculada a partir da curva de Kaplan-Meier de descontinuação publicada no estudo SakuraStar e dividida pela probabilidade de ocorrência de surtos para estimar a probabilidade de descontinuação a cada surto ocorrido. A probabilidade resultante foi de 32,4% de descontinuação a cada ciclo para aqueles que tiveram surto.

7.1.5 Custos

O demandante assumiu que os custos são similares aos do manejo da esclerose múltipla. Para cálculo dos custos relacionados à doença, utilizou-se o relatório da Conitec para avaliação de natalizumabe para esclerose múltipla remitente-recorrente, de 2020, sem correção dos valores⁶² (Erro! Fonte de referência não encontrada.). Aos custos de tratamento dos surtos, somou-se o custo da plasmaferese, obtido em publicação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul⁶³, e corrigido pelo IPCA.

Foram considerados os mesmos custos para ambos os braços de tratamento, com exceção dos custos de satralizumabe, e dependem exclusivamente do estado de saúde e ocorrência de surtos. Para o custo do medicamento, foi considerado o preço proposto para incorporação de R\$ 26.633,18 por seringa preenchida (Erro! Fonte de referência não encontrada.). No primeiro ciclo, cada paciente utiliza três seringas. Nos demais, uma seringa é utilizada.

Tabela 2. Custos por estado de saúde ou evento de surto inclusos no modelo econômico.

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

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 58.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tabela 3. Custo do medicamento incluso no modelo econômico.

Preço de medicamentos	Custo (R\$)
Satralizumabe – seringa	26.633,18

Fonte: Elaboração própria conforme modelo econômico em Excel do demandante.

7.1.6 Análise de sensibilidade

O demandante apresentou um cenário hipotético alternativo em que 17,5% de probabilidade de progressão para incapacidade utilizada no caso base é assumido como a probabilidade daqueles pacientes que já tiveram ao menos 4 surtos, e cada surto adicional resulta em probabilidade adicional de 2,5 pontos percentuais. Tal cenário foi considerado uma vez que não foram encontradas probabilidades específicas de incapacidade permanente de acordo com o número de surtos. Foi avaliado também o impacto caso os valores dos custos empregados na análise fossem corrigidos para valores de janeiro de 2024, pelo índice de preços ao consumidor amplo (IPCA)⁶⁴.

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

7.1.7 Resultados

O tratamento com satralizumabe resultou em uma RCUI de R\$ 2,1 milhões por QALY, considerando o preço proposto para incorporação do medicamento (Tabela 4).

Tabela 4. Resultado da análise de custo-utilidade considerando o preço proposto (R\$ 26.633,18).

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

QALYs descontados e Custos descontados = aplicação da taxa de desconto de 5%.

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 59.

Ao considerar o preço proposto de satralizumabe incluindo a desoneração de impostos prevista pelo demandante (R\$ 18.976,47 por seringa, com o preço estimado sob o preço fábrica sem impostos com desconto de 47%), o tratamento

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

com satralizumabe resultou em uma RCUI de R\$ 1,5 milhões por QALY (Tabela 5). Reforça-se que, apesar do cenário de preço desonerado ter sido proposto pelo demandante, a tecnologia não possui isenção de ICMS, tampouco de PIS e COFINS.

Tabela 5. Resultado da análise de custo-utilidade considerando o preço desonerado (R\$ 18.976,47).

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

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 59.

Quanto à análise de sensibilidade, no cenário hipotético com variação da probabilidade de progressão para incapacidade, o resultado pouco se altera, com uma RCUI de R\$ 2,2 milhões por QALY. No cenário em que os valores dos custos de cuidados dos pacientes foram corrigidos pelo IPCA, a variação da RCUI foi insignificante (0,1%).

Na análise de sensibilidade probabilística, foi observado um intervalo interquartil de R\$ 1,79 milhão a R\$ 3,66 milhões por QALY, com mediana de R\$ 2,55 milhões por QALY (Figura 4).

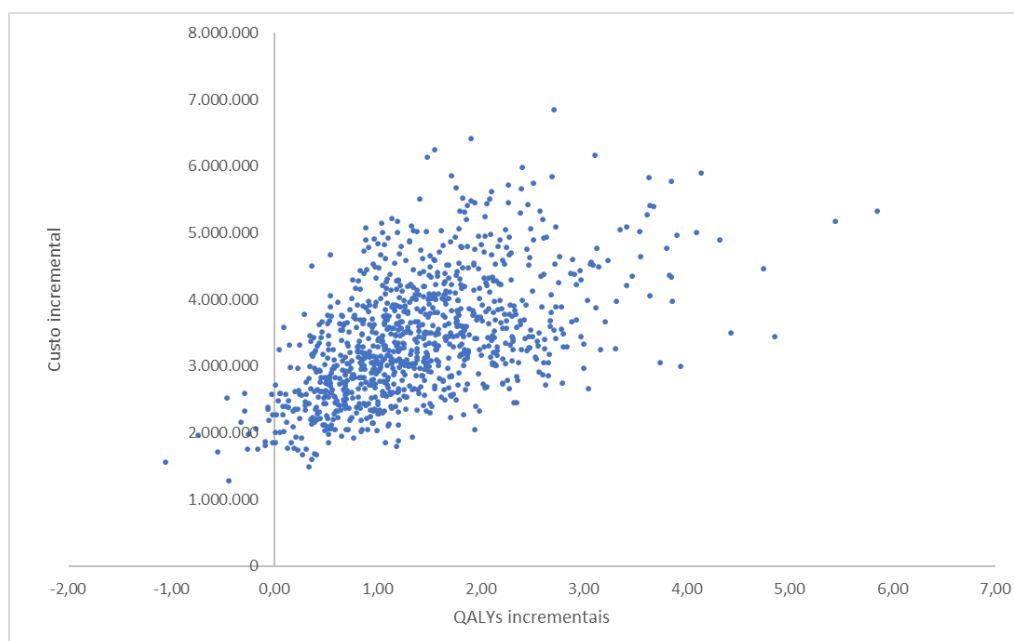


Figura 4. Gráfico da análise de sensibilidade probabilística. Fonte: Dossiê do demandante, pág. 60.

A análise de sensibilidade univariada demonstrou que o parâmetro com maior influência no resultado da análise é a eficácia de satralizumabe em comparação com a não utilização de medicamento modificador da doença. As taxas de desconto igualmente têm alto potencial de alterar os resultados do modelo, e quando não consideradas para os desfechos de utilidade, há uma redução de cerca de 45% na RCUI.

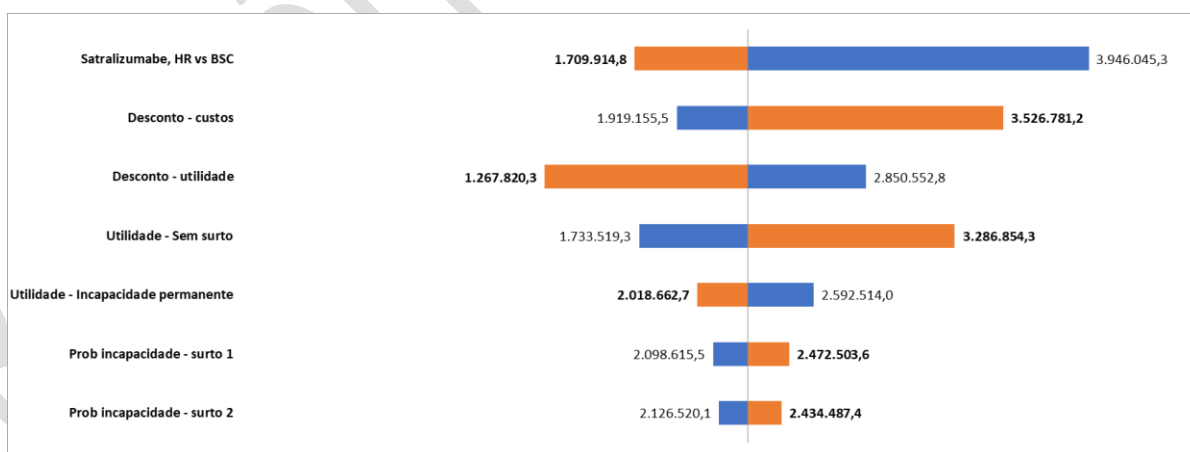


Figura 5. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada. Fonte Dossiê do demandante, pág. 61.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

7.1.8 Modelo adicional encaminhado pelo demandante

Conforme reportado pelo demandante, considerando que não há um consenso sobre a modelagem mais adequada para representar a DENMO (ocorrência de surtos ou progressão na escala EDSS), foi realizada adicionalmente uma análise simplificada de um modelo semelhante ao avaliado previamente pela Conitec⁶⁵, que considera o uso da escala EDSS. As características do modelo são as mesmas descritas anteriormente no Quadro 12 de características do modelo, exceto por ser um modelo de Markov baseado na progressão da escala EDSS, que varia de 0 a 10 (sendo 0 atribuído a pessoas com plena capacidade funcional e 10 atribuído à morte).

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

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

A distribuição inicial dos pacientes pelos estados de EDSS foi definida de acordo com dados não publicados do estudo SAKuraStar, e variou de 0% em EDSS 0 a 18,7% em EDSS 6, conforme Tabela 34 do dossiê do demandante (pág. 103). A taxa anualizada de surtos foi de 2,85, obtida a partir de um modelo de regressão binomial negativa usando dados obtidos durante o período duplo-cego do estudo SAKuraStar⁵⁴, e o risco relativo (RR) calculado para satralizumabe foi de 0,096 (IC 95% 0,02 a 0,473). A progressão na escala EDSS após um surto baseou-se nos dados do relatório de recomendação da Conitec Nº 907⁶⁵, apresentados na Tabela 35 do dossiê do demandante (pág. 103).

A mortalidade geral foi definida através das tábuas de mortalidade do IBGE de 2021⁶⁶, e para a mortalidade relacionada a DENMO considerou-se que os pacientes que atingem EDSS igual a 10 são removidos do modelo por morte relacionada a DENMO.

Os valores de utilidade de acordo com o nível de EDSS foram obtidos de dados não publicados do estudo SAKuraStar (Tabela 36 do dossiê do demandante, pág. 104). Os pacientes ainda podem sofrer perda temporária de qualidade de vida resultantes de surtos, no valor de -0,071^{54,61}.

A probabilidade de descontinuação de satralizumabe ao longo do tempo foi extrapolada a partir da curva de Kaplan-Meier do tempo até a interrupção do tratamento usando dados do estudo SAKuraStar, através de uma curva paramétrica do tipo exponencial. Estimou-se uma probabilidade de descontinuação de 0,5% a cada ciclo de 4 semanas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Os custos de manejo da doença por estado de EDSS e de tratamento dos surtos foram obtidos do estudo de microcusteio conduzido para o relatório de recomendação da Conitec Nº 907⁶⁵, precificados de acordo a Tabela SIGTAP e Banco de Preços em Saúde do Governo Federal. A Tabela 6 apresenta os valores consolidados, que já incluem custos com internações, consultas, exames, procedimentos clínicos, medicamentos (excluindo o custo da intervenção em estudo) e órteses, próteses e materiais especiais (OPMEs).

Tabela 6. Custo anual do manejo da doença por estado de EDSS.

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

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 105.

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

No período de 50 anos, o tratamento com satralizumabe resultou em ganho incremental de 5,77 QALYs sem considerar a taxa de desconto e 3,43 QALYs considerando a taxa de desconto de 5%. O resultado da RCUI foi de R\$ 803 mil por QALY considerando a taxa de desconto de 5% e de R\$ 738 mil por QALY sem considerar a taxa de desconto (Tabela 7).

Tabela 7. Resultado da análise de custo-utilidade considerando o preço proposto (modelo EDSS).

Tratamento	Cuidado padrão	Satralizumabe	Incremental
Custos (R\$)	89.519	4.351.570	4.262.052
QALYs	1,70	7,48	5,77
RCUI			738.057,11
Custos descontados (R\$)	77.585,51	2.832.899,24	2.755.314
QALYs descontados	1,70	5,13	3,43
RCUI			803.407,72

QALYs descontados e Custos descontados = aplicação da taxa de desconto de 5%.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Ao considerar o preço proposto de satralizumabe incluindo a desoneração de impostos e mantendo-se o mesmo desconto proposto (R\$ 18.976,47), o tratamento com satralizumabe resulta em uma RCUI de aproximadamente R\$ 572 mil por QALY (Tabela 8).

Tabela 8. Resultado da análise de custo-utilidade considerando o preço desonerado (modelo EDSS).

Tratamento	Cuidado padrão	Satralizumabe	Incremental
Custos (R\$)	89.519	3.135.520	3.046.002
QALYs	1,70	7,48	5,77
RCUI			527.474,40
Custos descontados (R\$)	77.585,51	2.039.767,16	1.962.182
QALYs descontados	1,70	5,13	3,43
RCUI			572.142,43

QALYs descontados e Custos descontados = aplicação da taxa de desconto de 5%.

O demandante considera que o modelo baseado na ocorrência de surtos, adotado como base na presente submissão, representa uma abordagem conservadora. Ressalta ainda que os modelos foram construídos com estruturas e premissas diferentes e, portanto, seus resultados de razão de custo-utilidade incremental não são comparáveis.

7.1.9 Análise crítica da avaliação econômica

7.1.9.1 Modelo baseado na ocorrência de surtos

O NATS considera que o modelo de Markov proposto, baseado na ocorrência de surtos, é representativo da evolução natural da DENMO, e atende adequadamente ao objetivo da análise. A população de interesse, que compreende adultos e adolescentes a partir de 12 anos com DENMO AQP4+, é adequada à indicação pleiteada. Porém, o demandante não traz a informação de que a população-alvo se trata de pacientes AQP4+ em todos os campos onde essa população é descrita, como na Tabela 15, que apresenta as características da análise de custo-utilidade.

Sabe-se que a DENMO apresenta maior prevalência em mulheres (entre 66% e 88% dos casos), e na população negra (10/100.000) em comparação à população asiática (3,5/100.000) e branca (1/100.000)^{18,67}. O demandante emprega na análise econômica, majoritariamente, dados do estudo SAKuraStar, conduzido com um subgrupo de pacientes AQP4+ composto por 82,8% de mulheres, 20,3% de asiáticos e 79,7% de não-asiáticos, não esclarecendo a proporção da população negra nesse subgrupo. Considera-se, portanto, que não é possível avaliar se os dados empregados na análise são representativos da prevalência de DENMO nas diferentes raças, mas por sua vez, representam a maior prevalência entre as mulheres. Além disso, o demandante assume na avaliação econômica que 75% dos pacientes são mulheres.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O demandante emprega na sua avaliação econômica dados de qualidade de vida não publicados do estudo SAKuraStar. Além disso, faz uso de premissas para a obtenção dos valores de utilidade nos estados com incapacidade permanente e sem surto, a partir de dados de qualidade de vida por nível na escala EDSS, e não na ocorrência de surtos conforme modelo de Markov proposto. Tal abordagem compromete a transparência da análise e a confiabilidade dos resultados obtidos, considerando a relevância desses dados para o cálculo da RCUI.

Ainda no escopo de dados de utilidade, não houve racional claro para a inclusão de “perda temporária de qualidade de vida por surto” e sua aplicação exclusiva no braço de cuidado padrão. A desutilidade assumida no modelo econômico, além de divergir do valor mencionado no dossiê, não foi aplicada ao braço de satralizumabe. Tal abordagem não foi discutida no dossiê e tampouco se justifica por fatores clínicos, visto a ocorrência de surtos também na população do braço satralizumabe. Além disso, a referência citada para o valor da desutilidade (estudo SAKuraStar, referência 40 do dossiê) não fornece essa informação. Diante da incerteza quanto ao racional e origem dos dados, o NATS optou por não incluir a desutilidade de -0,07 e recalculou a RCEI.

Quanto à probabilidade de descontinuação a cada ciclo, o demandante afirma que foi obtida a partir da curva de Kaplan-Meier de descontinuação publicada no estudo SAKuraStar, mas não especifica qual curva foi empregada. No estudo são apresentadas três curvas, sendo uma para toda a coorte de pacientes, e as outras para os subgrupos soronegativos e soropositivos para AQP4-IgG, e o emprego das duas primeiras curvas compromete a validade interna da análise. Apesar de não ser explicitado no dossiê, tomou-se como base o valor estimado de 0,4% por ciclo em cada ocorrência de surto para extrapolação da taxa de descontinuação no modelo.

Como base para a taxa de descontinuação do modelo, utilizou-se critérios de ocorrência de surto do estudo SAKuraStar, sendo sua definição diretamente relacionada à duração do tratamento de satralizumabe. O evento de surto (ou recidiva) era avaliado por um comitê clínico, e a definição incluía pacientes que apresentaram uma recidiva que levou ao tratamento com terapia de resgate ou que tiveram uma recidiva “definida pelo protocolo”. Esta foi detalhada como “sintomas neurológicos objetivos novos ou agravados” com um dos seguintes critérios: um aumento de pelo menos 1,0 no EDSS a partir de uma pontuação inicial de mais de 0 (ou um aumento de $\geq 2,0$ a partir de uma pontuação inicial de 0); um aumento de pelo menos 2,0 em uma pontuação apropriada do sistema funcional específico do sintoma para o sistema piramidal, sistema cerebelar, tronco cerebral, sistema sensorial, intestino ou bexiga ou um único olho; um aumento de pelo menos 1,0 em mais de uma pontuação do sistema funcional específica do sintoma com uma pontuação inicial de pelo menos 1,0; ou um aumento de pelo menos 1,0 em uma pontuação do sistema funcional específica do sintoma em um único olho com uma pontuação inicial de pelo menos 1,0. Os sintomas deveriam ser atribuíveis ao DENMO, persistir por mais de 24 horas e não ser atribuíveis a fatores clínicos confusos, como febre, infecção, lesão, mudança de humor ou reações adversas aos medicamentos^{53,54}.

Quanto ao preço de aquisição para incorporação, foi apresentado o valor de R\$ 26.633,18, que corresponde a um desconto de 47% em relação ao PF 18% e de 32% em relação ao PMVG 18%. O demandante informa que solicitou

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

desoneração dos tributos ICMS, PIS e COFINS, e diante dessa possibilidade, propõe também o valor de R\$ 18.976,47 para incorporação, que representa 47% de desconto em relação ao PF sem imposto. A avaliação econômica foi conduzida considerando ambos os preços propostos para incorporação.

O demandante assumiu que os custos de manejo da DENMO são similares aos da esclerose múltipla. A partir dessa premissa, empregou o relatório da Conitec que avaliou natalizumabe para esclerose múltipla remitente-recorrente⁶² para estimar os custos dos estados de saúde “com incapacidade permanente” e “sem incapacidade permanente”, bem como do tratamento dos surtos. O referido relatório da Conitec não detalha quais custos foram imputados na análise do natalizumabe, e, com isso, não nos permite inferir se estão adequados ao propósito da presente demanda. Dessa forma, não é possível identificar o racional empregado pelo demandante na definição dos recursos empregados, e os respectivos custos considerados, na avaliação econômica do satralizumabe. A planilha enviada pelo demandante, por sua vez, também não detalha os recursos e custos considerados na análise. Assim, não foi possível identificar se custos inerentes ao uso do satralizumabe foram considerados na avaliação econômica, com destaque para:

- custo do teste diagnóstico para identificar a presença de anticorpo AQP4-IgG.
- exames prévios ao início do tratamento, para triagem de infecção latente por tuberculose e presença do vírus da hepatite B, conforme bula do medicamento⁵².
- exames de monitoramento: contagem de neutrófilos, contagem de plaquetas, níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST), conforme bula do medicamento⁶⁸.
- administração do medicamento a nível ambulatorial.

Para o tratamento dos surtos, o demandante adicionou o custo da plasmaferese obtido de um estudo conduzido em um hospital brasileiro. Consideramos mais apropriado o emprego do custo do procedimento Aférese terapêutica, conforme Tabela SIGTAP, código 03.06.02.001-7.

De acordo com a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde⁶⁸, a análise econômica com horizonte temporal superior a um ano deve ser conduzida empregando uma taxa de desconto de 5% aos custos e resultados em saúde, a partir do segundo ano. O demandante emprega a taxa de desconto no primeiro ano, a partir do primeiro ciclo.

Destacamos, ainda, algumas discrepâncias observadas na planilha do demandante em relação ao que está descrito no dossiê, que consequentemente impactam nos resultados apresentados:

- observa-se que, ao zerar a taxa de desconto na planilha do demandante, o valor da “RCUI com desconto” não se iguala à “RCUI sem desconto”, como seria o esperado;
- o demandante considera desconto de 0% para custos e utilidade como limite inferior na análise de sensibilidade univariada. Os resultados apresentados divergem dos que são obtidos quando se aplica manualmente 0% de desconto na planilha;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- na planilha consta que os cálculos foram realizados empregando valores de QALY adaptados de CEESP, 2020, os quais são divergentes daqueles descritos no dossiê, oriundos do estudo SAKuraStar. Alterando-se a fonte de utilidades no modelo conforme reportado pelo dossiê, o valor da RCEI se elevaria em 6%;

- a “Perda temporária de qualidade de vida por surto” é aplicada apenas para o braço de cuidado padrão em vez ambos os braços (cuidado padrão e satralizumabe) conforme entendimento no dossiê, além de divergir do valor mencionado no relatório pelo uso de valores.

Aplicando-se os valores de QALYs descritos no dossiê (SAKuraStar), a remoção da desutilidade temporária, e a taxa de desconto a partir do segundo ano, obtém-se uma RCUI de 2.392.048,26/QALY (para o preço de incorporação de R\$ 26.633,18) e de R\$ 1.701.853,20/QALY (para o preço de incorporação de R\$ 18.976,47), ambos superiores às respectivas RCUI apresentadas no dossiê.

A análise de sensibilidade evidenciou que o parâmetro com maior influência no resultado é a eficácia de satralizumabe em comparação com a não utilização de medicamento modificador da doença. O NATS considera importante destacar esse resultado, uma vez que não fica claro a razão do emprego da probabilidade de surtos com satralizumabe obtida no estudo SAKuraStar (HR 0,26; IC 95%: 0,11 a 0,63), em vez do valor obtido na meta-análise realizada com os estudos SAKuraSky e SAKuraStar para o subgrupo de pacientes AQP4+ (HR 0,24; IC95% 0,12 a 0,50).

Ao mesmo tempo, a mecânica da análise de sensibilidade determinística (ASD) evidencia discrepâncias entre os resultados apresentados no dossiê e os obtidos no modelo econômico, comprometendo a transparência dos cálculos. Por exemplo, alterando os dados univariadamente na planilha de “dados de entrada”, usando os limites superior e inferior da ASD, os valores de RCEI obtidos diferem dos resultados gerados via macro da ASD. Ainda, ao iniciar uma nova simulação com os mesmos parâmetros do caso base, os resultados sofreram alteração do caso base recebido, aumentando a incerteza sobre a robustez dos resultados. Essa incerteza é agravada pelo resultado da ASD reproduzida, que resultou em variação de -44% a 73% da RCEI.

7.1.9.2 Modelo baseado na escala EDSS

O demandante apresentou modelo adicional baseado na escala EDSS, semelhante a modelo submetido recentemente à Conitec para avaliação de outra tecnologia no tratamento desse distúrbio⁶⁹. Entretanto, o NATS considera que o modelo principal, baseado na ocorrência de surtos, representa mais adequadamente o racional clínico de evolução da DENMO, apesar das fragilidades apontadas principalmente com relação aos custos empregados.

Observa-se semelhanças entre os dois modelos apresentados no dossiê. O emprego majoritário de dados do estudo SAKuraStar, que conforme mencionado anteriormente, não permite avaliar se os dados que alimentam o modelo são representativos da prevalência de DENMO nas diferentes raças. Nesse modelo também é assumido que 75% dos pacientes são mulheres. A população-alvo de pacientes AQP4+ não é descrita adequadamente em todos os campos, como

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

na Tabela 33 que sumariza as características dessa análise. Há, ainda, o emprego de dados não publicados do estudo SAKuraStar, tanto na distribuição inicial dos pacientes pelos estados de EDSS, quanto nos valores de utilidade para cada nível de EDSS, comprometendo a transparência da análise e a confiabilidade dos resultados obtidos. A probabilidade de descontinuação a cada ciclo também foi obtida a partir da extrapolação da curva de Kaplan-Meier do tempo até a interrupção do tratamento do estudo SAKuraStar, o que pode comprometer a validade interna da análise a depender da curva adotada.

Com exceção da intervenção de interesse, os demais custos empregados na análise foram extraídos do relatório de recomendação da Conitec Nº 907⁶⁵. Trata-se de uma estimativa mais realista e transparente dos custos de manejo da DENMO em comparação à abordagem adotada no modelo baseado na ocorrência de surtos. Entretanto, críticas a esses custos já haviam sido apontadas no Relatório Nº 907, e foram desconsideradas pelo demandante no presente dossiê, a saber:

- Os custos com manejo da doença e surtos foram calculados a partir da estimativa de recursos gastos com visitas a emergências, internações em enfermaria e UTI, consultas com diversos profissionais médicos e não médicos, exames, procedimentos, medicamentos e OPME. Trata-se de dados fornecidos por um painel de especialistas, de caráter subjetivo, não transparente, e que pode apresentar discrepâncias quanto ao padrão de tratamento praticado nas diferentes regiões do país.
- Nos custos com surtos e com o manejo da doença por nível de EDSS, foram contemplados medicamentos, procedimentos e exames geralmente incluídos no valor da internação, que é reembolsada à instituição por meio da AIH faturada, e, portanto, foram discriminados em duplicata.

Destaca-se, ainda, que os custos com manejo da doença e surtos constantes no Relatório Nº 907 contemplam a realização frequente de ressonância magnética do crânio, em atendimento a recomendações da bula do medicamento analisado no referido relatório⁶⁵. Tal exigência não se aplica ao satralizumabe.

Além do exposto, o NATS enfatiza que custos importantes e inerentes ao tratamento de DENMO com satralizumabe não foram considerados:

- teste diagnóstico para identificar a presença de anticorpo AQP4-IgG.
- exames prévios ao início do tratamento, para triagem de infecção latente por tuberculose e presença do vírus da hepatite B, conforme bula do medicamento⁵².
- administração do medicamento a nível ambulatorial.

Observou-se, tal qual no modelo por ocorrência de surtos, discrepâncias na planilha do demandante que impactam nos resultados apresentados. O demandante aplicou a taxa de desconto no primeiro ano, a partir do primeiro ciclo, além de considerar QALYs sem aplicação de taxa de desconto no braço de cuidados padrão. Com a correção, a RCUI

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

passa a ser de R\$ 769.533,48/QALY (para o preço de incorporação de R\$ 26.633,18) e de R\$ 547.994,95 (para o preço de incorporação de R\$ 18.976,47).

Destaca-se, ainda, a fragilidade do modelo pela inexistência de análise de sensibilidade determinística no modelo adicional, o que contraria as recomendações da Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde⁶⁸. Não houve justificativa apresentada para a omissão, o que impossibilita a análise de vieses nas estimativas dos parâmetros e dificulta a avaliação da incerteza associada aos parâmetros para cálculo da RCEI.

7.2 Análise de impacto orçamentário

O demandante conduziu análise do impacto orçamentário da incorporação de satralizumabe no SUS considerando os aspectos sumarizados no Quadro 13.

Quadro 13. Características da análise de impacto orçamentário desenvolvida pelo demandante.

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

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 62.

A população elegível ao tratamento foi estimada por demanda epidemiológica a partir da projeção do IBGE ajustada, para refletir a diferença entre a projeção e o Censo mais recente. Aplicou-se a taxa de prevalência da DENMO de 2,30 por 100.000 habitantes para o cálculo de pacientes elegíveis no primeiro ano (2025), referente à média das prevalências apresentadas na revisão sistemática de Papp *et al.*, (2021)⁹ e em consonância com o Relatório de Recomendação da Conitec Nº 907⁶⁵. Para os anos subsequentes (2026-2029), foi utilizada incidência de 0,18 novos casos por 100.000 habitantes por ano, referente à média das incidências reportadas por Papp *et al.*, (2021)^{9,65}. Para ambas as estimativas – prevalência e incidência - aplicou-se o percentual de 58,2% de soropositividade APQ4+ reportado por Rivera *et al.*, 2021¹². A saída dos pacientes do modelo pela mortalidade foi estimada a partir da mortalidade cumulativa ao final

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

de um, dois, três, quatro e cinco anos para o braço cuidado padrão e satralizumabe, calculadas pelas coortes da ACU. A Tabela 9 apresenta o cálculo da população elegível.

Tabela 9. Estimativa da população elegível no primeiro ano (prevalência) e demais anos (incidência).

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

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 63.

Para avaliar a velocidade de difusão, o cenário referência foi comparado a outros dois. No chamado cenário proposto, inicia-se com 10% dos pacientes diagnosticados com DENMO AQP4+ recebendo satralizumabe no primeiro ano, e finaliza-se com 55% no quinto ano. No cenário alternativo, considera-se um *market share* inicial de 15%, com incrementos anuais constantes.

Aplicando os *market shares* propostos à população elegível, e incorporando a mortalidade por braço de tratamento, obtém-se o número de pacientes em tratamento com cada alternativa em cada cenário (Tabela 10)

Tabela 10. Número de pacientes em tratamento em cada cenário avaliado.

	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário referência					
Satralizumabe	0	0	0	0	0
Cuidado padrão no SUS	2.329	2.272	2.226	2.191	2.166
Cenário proposto (caso base)					
Satralizumabe	233 (10%)	352 (15%)	551 (25%)	724 (35%)	1.037 (55%)
Cuidado padrão no SUS	2.096	1.942	1.785	1.716	1.443
Cenário alternativo					
Satralizumabe	349 (15%)	666 (30%)	941 (45%)	1.175 (60%)	1.419 (75%)
Cuidado padrão no SUS	1.980	1.638	1.555	1.461	1.351

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Foram considerados custos diretos de aquisição do medicamento, tempo de uso de tratamento, acompanhamento da doença e tratamento de surtos. O custo anual por ano de tratamento foi obtido das coortes da ACU, para ambos os braços, e aplicados conforme o ano de entrada do paciente na AIO. Por exemplo, pacientes que entram em 2025 (Coorte 1) iniciam o modelo com o *market share* de 10% no cenário proposto, aos quais é atribuído o custo referente ao primeiro ano de tratamento. Entretanto, em 2026, o *market share* é de 15%, o que significa que dentro da Coorte 1, 10% dos pacientes estão no segundo ano de tratamento, ao passo que 5% são pacientes “novos” em início de tratamento. Assim, para todos os novos pacientes, ano a ano são atribuídos os custos relacionados ao primeiro ano de tratamento, enquanto os pacientes que já estão em tratamento recebem o custo levando em consideração esse tempo de tratamento. Este racional foi necessário para manter coerência entre o *market share* anual proposto, o número de pacientes elegíveis por coorte de entrada e a diferença no custo anual do tratamento de acordo com a ACU, e está demonstrado no Tabela 11.

Tabela 11. População projetada nos cenários base e alternativo.

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

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 67.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise. Para a prevalência, os parâmetros foram variados entre os estudos que reportaram valores extremos de estimativas nacionais⁷⁰. A incidência foi variada de acordo com os valores mínimo e máximo apresentados em Papp et al. (2021)⁹. Para os demais parâmetros, como a proporção de AQP4+ dentre os pacientes incidentes, mortalidades acumuladas e custos anuais por braço de tratamento, assumiu-se uma variação de $\pm 20\%$.

7.2.1 Resultados

A AIO elaborada demonstrou que a incorporação do satralizumabe para pacientes com DENMO APQ4+ resultaria em um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 944.766.706 no cenário proposto, e de R\$ 1.473.266.696 no cenário alternativo (Tabela 12), considerando o preço de R\$ 26.633,18 por seringa preenchida.

Tabela 12. Resultados da análise de impacto orçamentário (preço de R\$ 26.633,18 por seringa preenchida).

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

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 69.

Considerando o preço de satralizumabe com desoneração de impostos (R\$ 18.976,47 por seringa preenchida), a incorporação de satralizumabe resultaria em um impacto orçamentário incremental de R\$ 674.374.323 ao final de cinco anos para o cenário proposto e de R\$ 1.052.380.437 para o cenário alternativo. Ressalta-se que, apesar do cenário de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

preço desonerado ter sido proposto pelo demandante, a tecnologia não possui isenção de ICMS, tampouco de PIS e COFINS.

A análise de sensibilidade determinística (Figuras 6 e 7) demonstrou que a prevalência da DENMO, seguida pela incidência de DENMO e proporção de AQP4+ são os parâmetros que geram maior variação no impacto acumulado em cinco anos, para todos os cenários.

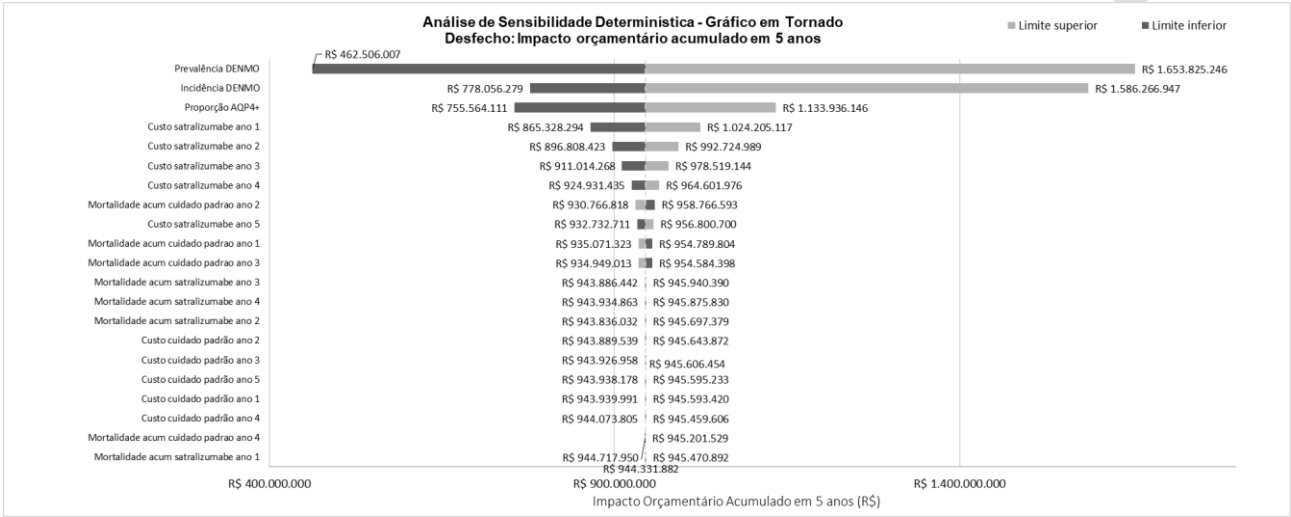


Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o cenário proposto. Fonte: Dossiê do demandante, pág. 71.

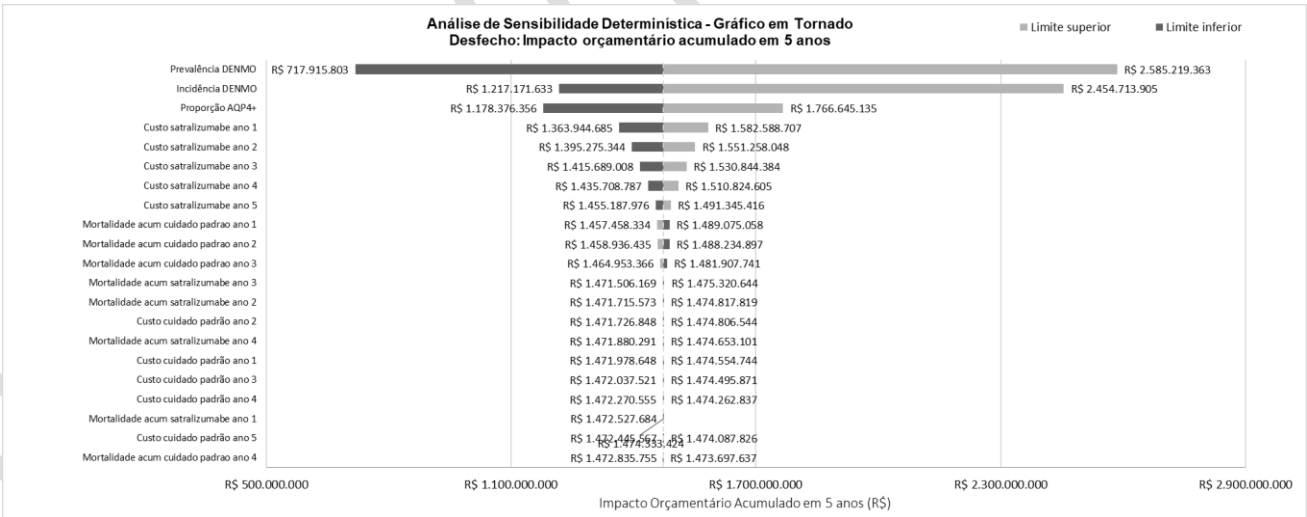


Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o cenário alternativo. Fonte: Dossiê do demandante, pág. 72.

7.2.3 Análise crítica do impacto orçamentário

Adotou-se na AIO os custos estimados na análise de custo-utilidade baseada no modelo de ocorrência de surtos. Dessa forma, todas as críticas aos custos empregados nesse modelo, descritos previamente no item 7.1.9.1, se aplicam à análise de impacto orçamentário.

A população elegível foi definida pelo método epidemiológico. Para o primeiro ano de tratamento, empregou-se prevalência de 2,3 casos por 100 mil habitantes, que corresponde ao valor médio das prevalências apresentadas na revisão sistemática de Papp et al., (2021)⁹. Essa revisão, que não inclui dados do Brasil, aponta uma ampla variação da prevalência de DENMO de acordo com região geográfica e grupos étnicos, sendo mais alta em asiáticos e africanos, podendo chegar a 10 casos por 100.000 habitantes.

Trata-se de valor próximo ao estimado por Silva et al., (2023) na cidade de São Paulo, considerando indivíduos adultos soropositivos para AQP4-IgG, equivalente a 2,1 por 100.000 habitantes¹³. No entanto, há na literatura uma meta-análise mais recente, de 2023, que inclui dados do Brasil, a qual relata uma prevalência mundial de DENMO de 1,51 casos por 100.000 habitantes (IC 95% 1,21 a 1,81), sendo a prevalência em mulheres de 2,82 por 100.000 habitantes (IC 95% 1,58 a 4,06)¹⁷.

A partir do segundo ano, o dossiê emprega a média das incidências reportadas na revisão sistemática de Papp et al., (2021), de 0,18 novos casos por 100.000 habitantes/ano⁹. Revisão sistemática mais recente estimou uma incidência global anual de 0,278/100.000 habitantes (IC 95% 0,135–0,420), sendo 0,351 para mulheres e 0,042 para homens¹⁷. Não foram encontrados dados de incidência da doença no Brasil.

Para estimar a proporção de pacientes APQ4+, aplicou-se o percentual de 58,2% de soropositividade para APQ4-IgG, verificada em pacientes da América Latina por Rivera et al., (2021)¹². Estudos conduzidos no Brasil apontam valores de 67% em Belo Horizonte²³; 73,5% em Brasília¹¹, 41% e 64,3% em São Paulo^{71,72}.

A abordagem epidemiológica empregada representa uma limitação da análise, dada à incerteza dos parâmetros utilizados. Tal limitação é corroborada pela análise de sensibilidade conduzida pelo demandante, na qual a prevalência da DENMO é o parâmetro que gera maior variação no impacto em todos os cenários, seguida pela incidência e proporção de AQP4+.

No presente dossiê, o *market share* do cenário proposto é idêntico ao considerado em relatório recentemente avaliado na Conitec para DENMO⁶⁵. No entanto, devido à incerteza relacionada aos dados epidemiológicos que reflitam a prevalência e incidência da DENMO, e a presença de marcador AQP4-IgG na população brasileira, é oportuna a avaliação de cenários com outras taxas de difusão. O demandante atendeu essa necessidade, adotando um cenário alternativo com uma taxa de difusão mais agressiva.

O NATS reforça que os custos com identificação laboratorial dos pacientes soropositivos para AQP4-IgG não foram contabilizados na AIO, o que significa que a análise não contempla todos os custos envolvidos com a incorporação

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

do satralizumabe no SUS. Ressalta-se que, em uma tecnologia previamente avaliada pela CONITEC, o valor considerado para o teste diagnóstico de pacientes com DENMO positivos para AQP4-IgG foi de R\$ 450,00, conforme o Relatório de Recomendação n. 907, referente ao Inebilizumabe⁶⁵.

Na Tabela 13, são apresentadas estimativas de custos com a tecnologia por paciente por ano em uso de satralizumabe. Ressalta-se que o valor não representa a totalidade de custos diretos na perspectiva do SUS e que o custo anual médio por paciente varia conforme o ano de tratamento por fatores tais como a dose total utilizada no 1º ano ser maior, além de não considerar as premissas assumidas na AES e inclusas na AIO para a população, tais como curva de tempo em tratamento (seja por descontinuação, seja por óbito), podendo não representar a realidade dispendida pelo SUS.

Tabela 13. Custos anuais de tratamento com satralizumabe para um paciente.

Apresentação	Preço proposto pelo demandante (por seringa)	Custos 1º ano de tratamento	Custos anuais a partir do 2º ano de tratamento
Seringa preenchida, solução injetável para administração subcutânea – 120 mg	R\$ 26.633,18	R\$ 398.376,89	R\$ 347.429,83

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e registro de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos e/ou adolescentes com NMO ou DENMO. A busca foi realizada em 15 de outubro de 2024 e atualizada em 20 de novembro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: G360 - neuromielite óptica (doença de Devic) ⁷³.
- (2) Clinicaltrials.gov: Neuromyelitis Optica OR DENMO | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, 024. Disponível em: <https://consulCompleted, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2019>⁷⁴.
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Neuromyelitis optica) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status) ⁷⁵.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines*

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias ⁷⁶⁻⁷⁸.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 14 tecnologias para compor o esquema terapêutico para a indicação deste relatório (Quadro 14).

Quadro 14. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos e/ou adolescentes com NMO ou DENMO.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação por agência de ATS
Ravuzilumabe	Inibidor do fator C5 do complemento	IV	Fase 3 ^a (crianças, adultos ⁷⁹ ; Fase 2/3 ^{b 80}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE: sem avaliação CDA: recomendado em 2024
Eculizumabe	Inibidor do fator C5 do complemento	IV	Fase 3 ^{c 81} ; Fase 2 ⁸²	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE: sem avaliação CDA: recomendado em 2020
Inebilizumabe (Uplizna®)	Inibidor do antígeno CD19 do linfócito B	IV	Fase 2/3 ^{d 83} ; Fase 2 ^{b 84} ; Fase 4 ^{b 85}	Anvisa: 2022 FDA: 2020 EMA: 2022	NICE: sem avaliação CDA: recomendado em 2024
BAFFR CART	Terapia avançada	IV	Fase 1/2 ^{c 86}	Sem informação nas agências sanitárias e de ATS	
Rituximabe	Inibidor do antígeno CD20 do linfócito B	IV	Fase 4 ^{d 87}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CDA: sem avaliação, Na CDA, apenas ATS sem objetivo de reembolso em 2021
Daratumumabe	Inibidor da ADP ribosil ciclase-1	IV	Fase 2/3 ^{b 88}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CDA: sem avaliação
Divozilumabe	Inibidor do antígeno CD20 do linfócito B	IV	Fase 3 ^{a 89}		
B001	Inibidor do antígeno CD20 do linfócito B	IV	Fase 2/3 ^{b 90}		
MIL62	Inibidor do antígeno CD20 do linfócito B	IV	Fase 3 ^{b 91}		
Efgartigimod Alfa	Antagonista do receptor Fc da imunoglobulina gama; Antagonista da subunidade grande p51 do receptor FcRn da IgG	IV	Fase 2 ^{c 92} ; Fase 2 ^{c 93}		
JYP0061	Não especificado	oral	Fase 2 ^{b 94}		
Telitacicepte (RC18)	Inibidor do ligante estimulador de linfócitos B; Inibidor do ligante do fator de necrose tumoral 13	IV, SC	Fase 3 ^{b 95}		
BAT4406F	Inibidor do antígeno CD20 do linfócito B	IV	Fase 2 ^{b 96}		
Edralbrutinibe	Inibidor de Tirosina Quinase BTK	oral	Fase 2 ^{d 97}		

Fonte: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 02/12/2024.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CDA – Canada’s Drug Agency; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SC – subcutâneo; IV – intravenoso.

^a Ativo não recrutando

^b Recrutando

^c Não recrutando ainda

^d Completo

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

Foi conduzida busca nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), utilizando como termo para a busca “Satralizumab”. Os resultados obtidos para cada agência são apresentados a seguir.

O demandante informa que o satralizumabe para prevenção de recaídas em DENMO teve sua avaliação suspensa pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido em 15 de março de 2024, devido a Roche UK não ter um acordo de comercialização com a Chugai (fabricante oficial do medicamento) no Reino Unido. O Nats realizou uma nova busca⁹⁸, identificando que o NICE publicou em 27 de março de 2024 que não pode fazer uma recomendação sobre o satralizumabe (Enspryng) para prevenir recaídas em DENMO porque a Roche Products não forneceu uma submissão de evidências.

A *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), do Japão⁹⁹, aprovou o uso do satralizumabe em 2020 para pacientes com DENMO adultos e adolescentes com mais de 12 anos. A *Canada’s Drug Agency* (CDA)¹⁰⁰, do Canadá, também aprovou o uso do satralizumabe, para pacientes com DENMO adultos e adolescentes com mais de 12 anos soropositivos para AQP4-IgG sob condições restritivas, na modalidade reembolso e aos pacientes que tiveram pelo menos uma recaída/surto nos 12 meses anteriores ou caso o paciente seja intolerante a outras medidas preventivas de surto, além de que devem ter uma pontuação EDSS de 6,5 pontos ou menos.

A *Haute Autorité de Santé* (HAS)¹⁰¹, da França, emitiu, em 10 de fevereiro de 2022, um parecer favorável ao reembolso do satralizumabe em monoterapia ou em combinação com tratamento imunossupressor no tratamento de DENMO, em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade, soropositivos para AQP4-IgG, que sofrem da forma recorrente da doença e falharam nos tratamentos imunossupressores básicos (rituximabe, azatioprina, micofenolato de mofetil).

Na Alemanha, o *Federal Joint Committee* (*Gemeinsame Bundesausschuss*, G-BA)¹⁰² e *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG)¹⁰³ emitiram, em 2021, um parecer indicando benefício adicional do satralizumabe para adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade com DENMO soropositivos AQP4-IgG.

Não foram encontradas recomendações específicas na *Swedish Council on Health Technology Assessment*, da Suécia; *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia; e na *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), da Austrália, sobre satralizumabe.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências avaliadas demonstraram eficácia do satralizumabe, tanto em monoterapia como em terapia adicional ao tratamento com imunossuppressores padrão, sendo que a tecnologia em questão foi capaz de reduzir significativamente o risco de surtos e apresentou uma maior taxa de pacientes livres de recaídas ao longo do tempo quando em comparação com placebo em pacientes com anticorpos positivos para AQP4-IgG. Essa eficácia é ampliada pela manutenção da capacidade funcional observada nas escalas que mensuram dor, fadiga e incapacidade. O perfil de segurança pode ser considerado tolerável, uma vez houve alta frequência de EAs, sendo que a maior parte foi controlável e poucos levaram à descontinuação do tratamento, entretanto há necessidade de monitoramento contínuo, especialmente considerando o longo período de tratamento necessário no caso desses pacientes.

Considerando que não há um consenso universal sobre a modelagem mais adequada para representar a DENMO, o demandante desenvolveu análise de custo-utilidade empregando dois modelos de Markov distintos, baseados respectivamente na ocorrência de surtos e na escala EDSS. Os mesmos foram construídos com estruturas e premissas diferentes, e por esse motivo os resultados de razão de custo-utilidade incremental obtidos a partir desses modelos não são comparáveis entre si. O NATS considera que o modelo principal, baseado na ocorrência de surtos, representa mais adequadamente o racional clínico de evolução da DENMO, apesar das fragilidades apontadas, principalmente com relação aos custos empregados. O modelo adicional, baseado na escala EDSS, apresenta um risco não estimado de incertezas nos parâmetros, decorrente da ausência de uma análise de sensibilidade determinística.

Ambos os modelos falham em não considerar custos imprescindíveis à incorporação do satralizumabe, com destaque para o custo do teste diagnóstico para identificar a presença de anticorpo AQP4-IgG. Os custos empregados nos modelos, com suas respectivas especificidades, não representam adequadamente os custos envolvidos no tratamento da DENMO. Além disso, empregam dados de qualidade de vida não publicados, o que compromete a transparência da análise e a confiabilidade dos resultados obtidos, considerando a relevância desses dados para o cálculo da RCUI. Ainda, não se trata de dados de utilidade da população brasileira.

Observou-se também discrepâncias na planilha do demandante que impactaram nos resultados apresentados. Aplicando-se os devidos ajustes pelo NATS, foi obtida uma RCUI de R\$ 2.412.851,67/QALY (para o preço de incorporação de R\$ 26.633,18) e de R\$ 1.716.675,89/QALY (para o preço de incorporação de R\$ 18.976,47), no modelo baseado na ocorrência de surtos. Para o modelo baseado na escala EDSS, a RCUI foi de R\$ 777.067,69/QALY (para o preço de incorporação de R\$ 26.633,18) e de R\$ 553.363,17 (para o preço de incorporação de R\$ 18.976,47).

A análise de impacto orçamentário (AIO) apresenta limitações relacionadas à incerteza dos parâmetros utilizados para estimar a população na abordagem epidemiológica. Além disso, os custos empregados na AIO, oriundos da ACU baseada na ocorrência de surtos, apresentam preocupações importantes já descritas previamente. Reforçamos que os custos com identificação laboratorial dos pacientes soropositivos para AQP4-IgG não foram contabilizados na AIO,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

que dessa forma não reflete todos os custos envolvidos com a incorporação do satralizumabe no SUS. Foram empregados dois cenários distintos conforme o *market share* utilizado, equivalente a 10%/15%/25%/35%/55% no cenário proposto, e 15%/30%/45%/60%/75% no cenário alternativo.

Os resultados da AIO apresentados no dossiê foram ajustados pelo NATS, em face de discrepâncias observadas na planilha do demandante. Obteve-se um impacto orçamentário acumulado em cinco anos (2025-2029) de R\$ 973.161.220 no cenário proposto, e de R\$ 1.512.342.822 no cenário alternativo para o preço de R\$ 26.633,18 por seringa preenchida, e de R\$ 694.605.766 no cenário proposto e de R\$ 1.080.222.659 no cenário alternativo para o preço de satralizumabe com desoneração de impostos (R\$ 18.976,47 por seringa preenchida).

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 66/2024 esteve aberta durante o período de 13/09/2024 a 23/09/2024 e recebeu 11 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A participante inicia seu relato dizendo residir em São Paulo, SP, e que não possui vínculo com a indústria. De acordo com a participante, seu marido foi o primeiro paciente a utilizar o satralizumabe no país em regime de uso compassivo, ou seja, foi autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que ele recebesse o medicamento considerado inovador, ainda sem registro na referida agência, dada a gravidade da condição de saúde e a insuficiência do tratamento disponível.

Em seguida, relata que seu marido foi diagnosticado com neuromielite óptica em 2020. Ele tinha 47 anos quando começaram os primeiros sintomas, como “fisgadas” (sic) nas extremidades dos pés e mãos, além de dores constantes nas costas e no estômago. Aquele período, segundo ela, foi marcado por idas e vindas a cinco hospitais diferentes. À época, muitos profissionais (principalmente ortopedistas) consideravam que os sintomas eram de ordem psicológica, receitando pomadas fitoterápicas e medicamentos para as dores estomacais.

Contudo, a piora de seu quadro foi rápida, de forma que em algumas semanas ele perdeu o movimento das pernas e teve perda de visão parcial. Até então, o paciente e sua esposa acreditavam se tratar de um problema na coluna, porém, a participante começou a perceber que já estavam surgindo prejuízos cognitivos.

Ele chegou a ser atendido por um neurologista em um pronto-socorro, mas o profissional disse que não poderia fazer muito mais pelo paciente em termos de tratamento naquele serviço e recomendou que ele continuasse a seguir as orientações do ortopedista e que buscasse atendimento psiquiátrico.

O paciente buscou atendimento psiquiátrico e passou a ser medicado, porém, os sintomas só pioravam. Em atendimento com um ortopedista, foram pedidos exames de ressonância magnética, que, com os resultados em mãos,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

deu o diagnóstico, explicou sobre a gravidade da situação e sobre a necessidade imediata de internação. Naquele momento, o paciente tinha dificuldade para respirar e não evacuava há sete dias.

A participante levou seu marido ao hospital e, apesar da sobrecarga dos serviços de saúde na época da pandemia de Covid-19, o paciente foi internado e acolhido em maio de 2020 e obteve tratamento para o grave surto que o acometia. A neurite estava bastante avançada, de forma que o paciente não mais enxergava e estava utilizando cadeira de rodas. O tratamento inicial incluiu corticoides, fisioterapia e sete sessões de plasmaférese (filtragem do sangue para retirar substâncias presentes no plasma). O paciente ficou um mês internado e conseguiu sair do hospital de muletas.

Naquele momento, ela foi informada de que não havia um medicamento específico para neuromielite óptica e o paciente já sofria bastante com os eventos adversos causados pelos medicamentos utilizados, como os corticoides. Foi, então, que surgiu a oportunidade de fazer uso do satralizumabe, dado que ele tinha o diagnóstico e foi considerado soropositivo para a presença do anticorpo AQP4-IgG. O primeiro uso do medicamento avaliado ocorreu em 29 de outubro de 2020. Entre junho daquele ano e o primeiro uso do satralizumabe, o paciente permaneceu em uso de corticoides.

A partir da introdução do medicamento avaliado, o paciente não teve mais surtos, parou de usar corticoides e a família “voltou a ter esperança” (sic). De acordo com a participante, o medicamento de fato mudou o curso da doença. Em 2024, o paciente continua fazendo uso do satralizumabe e faz fisioterapia. Além disso, permanece sem surtos, anda sem apoio, trabalha e tem qualidade de vida. A participante encerra seu relato dizendo que gostaria que a oportunidade que seu marido teve fosse estendida a outros pacientes com essa condição de saúde.

Em seguida, questiona-se o paciente continua fazendo uso da tecnologia avaliado, o que é confirmado pela participante. Segundo ela, ele se mantém em tratamento há quatro anos sem nenhuma interrupção. As primeiras aplicações foram feitas em ambiente hospitalar, mas atualmente ele mesmo faz a aplicação sozinho, sem qualquer dificuldade. Quando perguntada sobre a periodicidade das aplicações, a participante informa que são feitas mensalmente. O medicamento é enviado dos Estados Unidos e é retirado no hospital. Em casa, o medicamento é mantido na geladeira.

Foi perguntado ainda se o paciente faz uso de algum outro medicamento. A representante informa que, para o controle dos surtos, o satralizumabe é o único medicamento utilizado. Porém, para tratar as sequelas do único surto que teve, utiliza carbamazepina, anti-hipertensivos e medicamentos para asma devido à falta de ar.

A representante foi questionada também em relação ao acesso à tecnologia e se antes do satralizumabe houve tentativa de utilizar algum outro medicamento. A participante diz que não foi usado nenhum medicamento antes do que está em avaliação para o tratamento do surto. Quanto ao acesso, foi informado que a possibilidade de acesso ao satralizumabe foi oferecida ainda durante a internação, pois o médico que o atendia sabia que era necessário um paciente que preenchesse todos os requisitos para que fosse autorizado o primeiro uso do satralizumabe no país. Como esse era exatamente o caso do paciente, ele foi indicado. Perguntou-se ainda se o uso do medicamento é mantido por todo esse tempo pelo programa de uso compassivo, o que foi confirmado pela participante.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 136ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 05 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do satralizumabe para tratamento de DENMO em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade soropositivos para IgG anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG) no SUS.

Para essa recomendação, o comitê reconhece que se trata de uma doença rara, para a qual não há, atualmente, um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou qualquer tratamento disponível no SUS. Além disso, foi destacada a importância de se estabelecer estratégias para o diagnóstico, considerando a necessidade de testes específicos como etapa inicial para a definição de pacientes elegíveis ao tratamento. Os dados apresentados sobre custo-efetividade e impacto orçamentário foram considerados desfavoráveis, com razões de eficiência econômica que não atendem às exigências do SUS, e as estimativas de impacto orçamentário apresentaram incertezas significativas, podendo estar subestimadas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

13. REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Caleb L. Shumway, Bhupendra C. Patel, Koushik Tripathy, Orlando De Jesus. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)*. 2024.
3. Min JH, Capobianco M, Welsh C, Lobo P, deFiebre G, Lana-Peixoto M, et al. Understanding Treatment Decisions in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Global Clinical Record Review with Patient Interviews. *Neurol Ther*. 24 de abril de 2023;12(2):619–33.
4. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. junho de 2012;135(6):1834–49.
5. Carnero Contentti E, Eizaguirre B, López PA, Silva B, Tkachuk VA, Tizio S, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Latin America: State-of-the-Art and Current Challenges. *J Integr Neurosci*. 7 de abril de 2024;23(4):74.
6. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. setembro de 2007;6(9):805–15.
7. Alvarenga M, Schmidt S, Alvarenga RP. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 25 de setembro de 2017;3(3).
8. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, et al. Mechanisms of Disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol*. 11 de abril de 2008;4(4):202–14.
9. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica. *Neurology*. 12 de janeiro de 2021;96(2):59–77.
10. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis Journal*. 28 de junho de 2015;21(7):845–53.
11. 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.
12. 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.
13. 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*. fevereiro de 2023;70:104488.
14. Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, Reid A, Totonis L, Cutter G, et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. julho de 2018;5(4).
15. Papais-Alvarenga RM. Clinical Course of Optic Neuritis in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica. *Archives of Ophthalmology*. 1o de janeiro de 2008;126(1):12.
16. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Neurology*. 11 de março de 2003;60(5):848–53.
17. Bagherieh S, Afshari-Safavi A, Vaheb S, Kiani M, Ghaffary EM, Barzegar M, et al. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and neuromyelitis optica (NMO): a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 6 de junho de 2023;44(6):1905–15.
18. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States. *Arch Neurol*. 1o de setembro de 2012;69(9).
19. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauver JS, Jacobson DJ, Majed M, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol*. 4 de maio de 2016;79(5):775–83.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

20. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritleng C, et al. Neuromyelitis optica in France. *Neurology*. 2 de março de 2010;74(9):736–42.
21. Cabre P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. *J Neurol Sci*. novembro de 2009;286(1–2):58–61.
22. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 3 de maio de 2011;76(18):1589–95.
23. 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.
24. Alves CS, Santos FBC, Diniz DS. Correlation between Amerindian ancestry and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMSOD) among patients in Midwestern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. maio de 2022;80(5):497–504.
25. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Giglhuber K, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol*. 6 de julho de 2023;270(7):3341–68.
26. Carnero Contentti E, Eizaguirre B, López PA, Silva B, Tkachuk VA, Tizio S, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Latin America: State-of-the-Art and Current Challenges. *J Integr Neurosci*. 7 de abril de 2024;23(4):74.
27. Paolilo RB, Paz JA da, Apóstolos-Pereira SL, Rimkus C de M, Callegaro D, Sato DK. Neuromyelitis optica spectrum disorders: a review with a focus on children and adolescents. *Arq Neuropsiquiatr*. 22 de fevereiro de 2023;81(02):201–11.
28. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. maio de 2006;66(10):1485–9.
29. Shumway C, Patel B, Tripathy K, De Jesus O. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) [Internet]. StatPearls - NCBI Bookshelf. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572108/#>
30. Lana-Peixoto MA, Talim LE, Faria-Campos AC, Campos SVA, Rocha CF, Hanke LA, et al. NMO-DBr: the Brazilian Neuromyelitis Optica Database System. *Arq Neuropsiquiatr*. agosto de 2011;69(4):687–92.
31. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation*. 16 de dezembro de 2021;18(1):208.
32. Kim SH, Mealy MA, Levy M, Schmidt F, Ruprecht K, Paul F, et al. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 27 de novembro de 2018;91(22).
33. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clinical Medicine*. março de 2019;19(2):169–76.
34. Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, Zamvil SS, Hemmer B, Tedder TF, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. junho de 2015;2(3).
35. Serizawa K, Tomizawa-Shinohara H, Miyake S, Yogo K, Matsumoto Y. Interleukin-6: evolving role in the management of neuropathic pain in neuroimmunological disorders. *Inflamm Regen*. 2 de dezembro de 2021;41(1):34.
36. 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.
37. 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*. 17 de janeiro de 2023;100(3).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

38. Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I, Tkachuk V, Ariel B, Castillo MC, et al. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort. *J Neurol*. 13 de maio de 2020;267(5):1260–8.
39. Lana-Peixoto MA, Talim LE, Faria-Campos AC, Campos SVA, Rocha CF, Hanke LA, et al. NMO-DBr: the Brazilian Neuromyelitis Optica Database System. *Arq Neuropsiquiatr*. agosto de 2011;69(4):687–92.
40. Brasília; CONITEC. Ampliação de uso do exame de Tomografia de Coerência Óptica para confirmação diagnóstica de glaucoma / Expansion of use of the Optical Coherence Tomography exam for diagnostic confirmation of glaucoma [Internet]. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1141495>
41. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Tecnologias demandadas [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>
42. Ministério da Saúde. Inebilizumabe para o tratamento da doença do espectro da neuromielite óptica [Internet]. Monitoramento do Horizonte Tecnológico . 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2023/Alerta_MHT_inebilizumabe_doenadoespectrodaneuromielitepticaDENMO.pdf
43. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/571672?numeroProcesso=25351222177200871>.
44. Huang W, Wang L, Zhang B, Zhou L, Zhang T, Quan C. Effectiveness and tolerability of immunosuppressants and monoclonal antibodies in preventive treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. outubro de 2019;35:246–52.
45. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *JAMA Neurol*. 1o de novembro de 2016;73(11):1342.
46. Espiritu AI, Pasco PMD. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. agosto de 2019;33:22–32.
47. Paul F, Marignier R, Palace J, Arrambide G, Asgari N, Bennett JL, et al. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. julho de 2023;10(4).
48. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol*. 7 de janeiro de 2024;271(1):141–76.
49. Beekman J, Keisler A, Pedraza O, Haramura M, Gianella-Borradori A, Katz E, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. julho de 2019;6(4).
50. Carnero Contentti E, Eizaguirre MB, López PA, Rojas JI, Tkachuk V, Alonso R. Health-related quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder patients in an Argentinean cohort. *Mult Scler Relat Disord*. março de 2022;59:103647.
51. Eaneff S, Wang V, Hanger M, Levy M, Mealy MA, Brandt AU, et al. Patient perspectives on neuromyelitis optica spectrum disorders: Data from the PatientsLikeMe online community. *Mult Scler Relat Disord*. outubro de 2017;17:116–22.
52. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Enspryng® (satralizumabe) Bula [Internet]. Disponível em: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/enspryng/enspryng_bula_paciente.pdf
53. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *New England Journal of Medicine*. 28 de novembro de 2019;381(22):2114–24.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

54. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* maio de 2020;19(5):402–12.
55. Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, et al. Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG–Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* janeiro de 2023;10(1).
56. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mult Scler Int.* 2015;2015:1–8.
57. CADTH CDEC. Common Drug Review: Final Recommendation Eculizumab (Soliris): New Indication: Neuromyelitis optica spectrum disorder [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0640-soliris-nmosd-clinical-review-report.pdf>
58. Haute Autorité de Santé. Soliris (eculizumab) - Avis Economique [Internet]. 2020. p. 101. Disponível em: https://www.has-sante.fr/plug-ins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3223605
59. Seok JM, Cho E Bin, Lee HL, Cho HJ, Min JH, Lee KH, et al. Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci.* setembro de 2016;368:209–13.
60. Palace J, Eagle N, Leite M, Kielhorn A, Powell L, Johnston K. SA38 Mortality Estimates in Patients With Anti-Aquaporin-4 Autoantibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Value in Health.* dezembro de 2022;25(12).
61. Mealy MA, Mossburg SE, Kim SH, Messina S, Borisow N, Lopez-Gonzalez R, et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord.* fevereiro de 2019;28:64–8.
62. Ministério da Saúde. Natalizumabe para tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente após a primeira falha terapêutica [Internet]. Conitec. 2020. p. 89. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113_Relatorio_de_Recomendacao_569_natalizumabe.pdf&ved=2ahUKEwj2wanpjOaJAxV_rJUCHZ0AGmoQFnoECB0QAQ&usg=AOvVaw1ejWDuj4pOHOBuktk1K5X
63. Britto APM de, Ferreira MAP, Maciel PP, Moreira LBM. Avaliação econômica do uso de imunoglobulina intravenosa e de plasmaferese no tratamento da Síndrome de Guillain-Barré no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA & Fac Med Univ Fed Rio Gd do Sul* [Internet]. 2011; Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-610028>
64. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IPCA-E - Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo Especial [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9262-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo-especial.html>
65. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica positivos para o anticorpo anti-aquaporina 4 [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/sociedade/relatorio-para-a-sociedade-n-457-inelizumabe>
66. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade 2021 [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?edicao=35598&t=resultados>
67. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol.* 26 de junho de 2020;11.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

68. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2o ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
69. Ministério da Saúde. Inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica positivos para o anticorpo anti-aquaporina 4 [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/inebilizumabe-para-o-tratamento-de-pacientes-com-disturbio-do-espectro-da-neuromielite-optica-positivos-para-o-anticorpo-anti-aquaporina-4>
70. Ministério da Saúde. Consultas Públicas [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2024>
71. Bichuetti D, Oliveira E, Souza N, Rivero R, Gabbai A. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. Multiple Sclerosis Journal. 19 de maio de 2009;15(5):613–9.
72. Adoni T, Lino A, da Gama P, Apostolos-Pereira S, Marchiori P, Kok F, et al. Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. Multiple Sclerosis Journal. 7 de janeiro de 2010;16(1):81–6.
73. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=G360>.
74. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em novembro de 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Neuromyelitis%20Optica%20OR%20DENMO&studyComp=2019-01-01_&aggFilters=phase:3%204%202,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int.
75. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em novembro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
76. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
77. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
78. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
79. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04201262>.
80. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05346354>.
81. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02003144>.
82. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06673394>.
83. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02200770>.
84. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05549258>.
85. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06212245>.
86. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06561009>.
87. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04256252>.
88. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05403138>.
89. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05730699>.
90. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06413654>.
91. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05314010>.
92. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06497374>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

93. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06453694>.
94. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06697535>.
95. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03330418>.
96. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06044350>.
97. Clinicaltrials.gov. Acessado em dezembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04670770>.
98. NICE. Satralizumab for preventing relapses in neuromyelitis optica spectrum disorders (terminated appraisal) [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta960>
99. <https://www.pmda.go.jp/files/000244464.pdf>.
100. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0663%20Enspryng%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20April%202023%2C%202021_for%20posting.pdf <https://www.cda-amc.ca/satralizumab>.
101. Haute Autorité de Santé (HAS). ENSPRYNG (satralizumab) [Internet]. Haute Autorité de Santé (HAS). 2022. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3316324/en/enspryng-satralizumab
102. https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-715/2022-01-06_Resolution_Satralizumab_D-693_EN.pdf .
103. <https://www.iqwig.de/en/projects/g21-22.html> .

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

APÊNDICE A

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 04 de novembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e Orange book: ["satralizumab"]
- (2) Espacenet; PatentScope: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

2. Patentes

Para o medicamento satralizumabe, foram encontrados 2(dois) documentos patentários na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 14.

Tabela 14. Documento de patente do medicamento satralizumabe depositados no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0905076	Anticorpo anti-receptor de IL-6, gene e composição farmacêutica compreendendo o mesmo	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha (JP)	25/09/2029	Produto (macromolécula) ^(a)
BR112017014067	Usos de um anticorpo receptor de il-6 para no tratamento de doenças relacionadas a IL-6	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha (JP)	26/02/2036	Novo uso ^(b) ; Formulação ^(c)

^(a)Produto (Macromolécula) - Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. ^(b)Novo Uso - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). ^(c)Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética.(Fonte: *Cortellis Intelligence*)

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido torne-se de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 25 de nov. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 25 de nov. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 25 de nov. de 2024.

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 25 de nov. de 2024.

LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 25 de nov. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 25 de nov. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 25 de nov. de 2024.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136