

SUPERVISÃO

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Bruna de Oliveira Ascef – PEPTS/Fiocruz Brasília
Erica Tatiane da Silva – PEPTS/Fiocruz Brasília

REVISÃO INTERNA

Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde
Karine Medeiros Amaral – Ministério da Saúde
Thaís Conceição Borges – Ministério da Saúde
Ana Carolina Lopes de Freitas – Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde – CMTS
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde – SECTICS
Ministério da Saúde - MS
Tel.: (61) 3315-3502
E-mail: mht.conitec@saude.gov.br
Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias

Brasília, maio de 2023

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO). O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

O documento tem o objetivo de realizar o monitoramento do horizonte tecnológico do inebilizumabe para o tratamento do DENMO.

CONFLITO DE INTERESSES

As autoras declaram não possuir conflito de interesses com o tema.



SUMÁRIO

1. A TECNOLOGIA.....	5
1.1 Condição clínica.....	5
1.2 Descrição da tecnologia.....	8
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....	9
2.1 Informações sobre registro.....	9
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições de saúde Internacionais.....	10
3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO.....	10
3.1 Estratégia de busca.....	10
3.2 Estudos identificados.....	12
3.3 Resultados de eficácia e segurança.....	15
4. PANORAMA DA TECNOLOGIA.....	23
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
REFERÊNCIAS.....	25
APÊNDICES.....	29

1. A TECNOLOGIA

1.1 Condição clínica

A doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO) é uma doença autoimune e inflamatória desmielinizante do sistema nervoso central associada a episódios de neurite óptica (inflamação do nervo óptico), mielite transversa (inflamação na medula espinhal) e outras manifestações neurológicas que podem mimetizar a esclerose múltipla¹. Caracteriza-se por surtos (conhecidos também como ataques) que causam perda de visão e incapacidades graves que podem levar ao óbito².

Durante as últimas duas décadas, o DENMO passou por avanços importantes, com o surgimento de novos marcadores e critérios diagnósticos, melhor reconhecimento das características clínicas, melhor prognóstico da doença e novas abordagens terapêuticas³.

Atualmente, o termo DENMO representa todas as apresentações da doença, de modo a incluir pacientes com presença de astrocipatia autoimune sorologicamente positiva para imunoglobulina G anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG) com formas limitadas ou inaugurais de neuromielite óptica⁴⁻⁶. Ademais, outras formas da DENMO, com ausência de AQP4-IgG, incluem doença inflamatória desmielinizante positiva para imunoglobulina G anti-glicoproteína da mielina do oligodendrócito (MOG-IgG) e doenças duplamente soronegativas⁴⁻⁶. Antes denominado como neuromielite óptica (síndrome de Devic), era tratado como uma variante da esclerose múltipla, passando a ser considerado uma doença diferente com as mudanças de critérios diagnósticos^{4,5}

O DENMO é uma doença rara e reportada em todo o mundo em diferentes populações e grupos raciais. Seu diagnóstico diferencial e estudos de prevalência e incidência representam desafios ainda a serem enfrentados para o combate da doença⁷. Afeta cerca de 0,5 – 4 casos por 100.000 indivíduos mundialmente e pode atingir 10/100.000 em certos grupos raciais⁷.

Há predominância do tipo AQP4-IgG sorologicamente positivo e do acometimento de mulheres, sendo a idade média de início da doença de cerca

de 40 anos^{7, 8}. Para a população MOG-IgG sorologicamente positivo, a razão entre sexos é próxima de 1:1, sendo maior a ocorrência em crianças do que em adultos^{7,8}.

Entre grupos raciais, a prevalência do DENMO AQP4-IgG sorologicamente positivo entre brancos é menor, com cerca de 1/100.000 e incidência anual de < 1/milhão. Entre os japoneses, chineses e coreanos, a prevalência do DENMO AQP4-IgG sorologicamente positivo é de cerca de 3,5/100.000, enquanto na população negra sua prevalência é ainda maior, podendo chegar a 10/100.000⁷. Para a população AQP4-IgG sorologicamente negativa, são necessários estudos adicionais para sua caracterização e a mensuração de sua magnitude no mundo⁷.

Dados da prevalência de DENMO na América Latina, publicados em 2007, mostraram uma variação de 0,37/100.000 (cidade Volta Redonda/Rio de Janeiro) para 4,2/100.000 habitantes (Ilhas do Caribe)⁹. Estudos publicados em 2021 e 2023 mostraram, respectivamente, uma prevalência total de DENMO de 4,5/100.000 na cidade Belo Horizonte/Minas Gerais¹⁰ e de 2,1/100.000 para DENMO do tipo AQP4-IgG sorologicamente positivo e 0,4/100.000 para DENMO com AQP4-IgG sorologicamente negativo (anti-MOG) na cidade de São Paulo/São Paulo¹¹.

As principais manifestações clínicas relacionadas ao DENMO⁴ são reportadas no **Quadro 1**. De modo geral, incluem neurite óptica, mielite aguda, síndrome da área postrema (episódio de soluços inexplicáveis ou náuseas e vômitos), síndrome aguda do tronco cerebral, narcolepsia sintomática ou síndrome clínica diencefálica aguda com lesões na ressonância magnética típicas do DENMO e síndrome cerebral sintomática com lesões cerebrais típicas do DENMO⁵.

Quadro 1. Principais manifestações clínicas da doença do espectro da neuromielite óptica.

Características clínicas	Manifestações clínicas
Neurite óptica	<ul style="list-style-type: none"> • Acuidade visual reduzida, variando de leve a grave • Dessaturação de cor • Escotoma • Dor ocular/dor ao movimento dos olhos
Mielite transversa	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits motores e sensoriais variando de parestesia a paresia • Disfunção vesical, intestinal e/ou erétil • Dor neuropática
Envolvimento cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas, vômitos ou soluços intratáveis (principalmente AQP4-IgG) • Outras síndromes do tronco cerebral (por exemplo, distúrbios oculomotores, dormência facial) • Encefalopatia com convulsões (principalmente MOG-IgG) • Síndromes hipotalâmicas ou talâmicas (AQP4-IgG; por exemplo, narcolepsia, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético - SIADH) • Dentre outras
Complicações extra-sistema nervoso central (somente DENMO AQP4-IgG sorologicamente positivo)	<ul style="list-style-type: none"> • Miosite • Doenças autoimunes associadas • Lúpus eritematoso sistêmico • Síndrome de Sjögren • Miastenia grave • Dentre outras

Fonte: Jarius *et al.*⁴.

DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica; AQP4-IgG: imunoglobulina G anti-aquaporina-4; MOG-IgG: imunoglobulina G anti-glicoproteína da mielina do oligodendrócito.

Embora vários medicamentos sejam considerados eficazes para DENMO, não há algoritmos de tratamento ou esquemas terapêuticos amplamente aceitos e suportados por altos níveis de evidência. Diferentes alternativas terapêuticas foram recentemente aprovadas para o tratamento do DENMO no mundo, incluindo o rituximabe, o tocilizumabe, o eculizumabe e o inebilizumabe^{3,4,12}. No Brasil, até o momento, a única alternativa terapêutica aprovada para o DENMO pela Anvisa é o inebilizumabe¹³.

No Brasil, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) instituído para DENMO pelo Ministério da Saúde. No entanto, foram identificadas na literatura uma cartilha de informações sobre a doença produzida pela Associação Brasileira de Neuromielite Óptica¹⁴ e um consenso de recomendações para o manejo e tratamento do DENMO na prática clínica da América Latina³.

1.2 Descrição da tecnologia

O inebilizumabe (Uplizna®; VIB-055; MEDI-551; MT-0551; inebilizumab-
cdon) é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao CD19, um
antígeno de superfície celular presente em células pré-B e B maduras, incluindo
plasmablastos e algumas células plasmáticas. Após a ligação com a superfície
celular dos linfócitos B, o inebilizumabe atua na citólise e fagocitose celular
dependentes de anticorpos¹⁵⁻¹⁷. Na maioria das pessoas com DENMO, as
células B produzem anticorpos que atacam a imunoglobulina AQP4-IgG, uma
proteína envolvida na função das células nervosas. Ao reduzir o número de
células B, espera-se que o medicamento possa prevenir danos às células
nervosas e reduzir os sintomas da doença¹⁵.

Nesse contexto, o inebilizumabe é indicado como monoterapia para o
tratamento de pacientes adultos com DENMO que possuem anticorpos AQP4-
IgG, sendo destinado ao tratamento crônico da DEMNO¹⁷.

O inebilizumabe é produzido por tecnologia de DNA recombinante em
cultura de suspensão de células de ovário de hamster chinês¹⁸. Está disponível
na forma de solução para diluição (100 mg de inebilizumabe em 10 ml de
solução) para administração via intravenosa. A dose de ataque recomendada é
de uma infusão intravenosa de 300 mg (três frascos de 100 mg) seguida, duas
semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300 mg. A dose de
manutenção recomendada inclui uma infusão intravenosa de 300 mg a cada seis
meses¹⁷.

Antes de ser administrado, recomenda-se a realização de testes para a
quantificação de imunoglobulinas séricas, contagem de células B, hemograma
completo, triagem do vírus da hepatite B, triagem do vírus da hepatite C,
avaliação para tuberculose ativa e para infecção latente. Além disso, recomenda-
se que todas as imunizações com vacinas bacterianas ou virais atenuadas sejam
administradas de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos quatro
semanas antes de iniciar o tratamento com inebilizumabe¹⁷.

O inebilizumabe é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao
princípio ativo inebilizumabe ou a qualquer um dos excipientes da formulação;

infecção ativa grave, incluindo infecção crônica ativa como, por exemplo, hepatite B, tuberculose ativa ou latente não tratada, história de leucoencefalopatia multifocal progressiva, estado imunocomprometido grave e malignidades ativas¹⁷.

Após a administração, o inebilizumabe pode causar reações relacionadas à infusão e reações de hipersensibilidade, que podem incluir dor de cabeça, náusea, sonolência, dispneia, febre, mialgia, erupção cutânea, entre outros sintomas. As reações infusionais foram mais comuns na primeira infusão, mas também foram observadas durante infusões subsequentes¹⁷.

Os efeitos adversos mais frequentemente associados ao uso do inebilizumabe, observados em ambas as fases de estudo clínico (fase controlada e randomizada e fase aberta), foram infecção do trato urinário (26,2%), nasofaringite (20,9%), infecção do trato respiratório superior (15,6%), artralgia (17,3%) e dor lombar (13,8%) Nestes períodos, as reações adversas graves mais frequentes foram infecções (11,1%), incluindo infecções do trato urinário (4,0%) e pneumonia (1,8%), e DENMO (1,8%)¹⁷.

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

O inebilizumabe (Uplizna[®]), da empresa *Horizon Therapeutics* Brasil Ltda., teve o pedido para o registro aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 19 de dezembro de 2022 para uso como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com DENMO que são sorologicamente positivos para AQP4-IgG¹³.

Nos Estados Unidos, o *US Food and Drug Administration* aprovou o inebilizumabe — que recebeu a designação de medicamento órfão e aprovação de terapia acelerada (*breakthrough therapy designation*) — em 11 de junho de 2020, com indicação inicial para o tratamento de pacientes adultos com DENMO e sorologicamente positivos para a AQP4-IgG¹⁹.

Na Europa, o medicamento foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) em 25 de abril de 2022, com indicação para o tratamento de adultos com DENMO AQP4-IgG sorologicamente positivos. O Uplizna® foi originalmente designado como medicamento órfão, em 20 de março de 2017, sendo retirado do Registro da União de medicamentos órfãos pela Comissão Europeia em março de 2022, na ocasião da concessão da autorização de sua introdução no mercado¹⁵.

2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições de saúde Internacionais

Sítios eletrônicos de órgãos governamentais e de institutos que realizam avaliação de tecnologia em saúde (ATS) foram consultados com o objetivo de localizar avaliações a respeito do uso do inebilizumabe para tratamento de pacientes com DENMO para todas as apresentações da doença. A pesquisa foi realizada no dia 23 de janeiro de 2023 e incluiu as instituições listadas no **Apêndice 1**.

No momento, o inebilizumabe está sendo avaliado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra conforme indicação em bula, para o tratamento da DENMO. Somente o escopo final da avaliação crítica está disponível e não há previsão de publicação da recomendação final²⁰.

3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Estratégia de busca

Os critérios de inclusão estabelecidos para a busca por evidência de estudos publicados ou não publicados foram: ensaios clínicos, randomizados ou não, a partir da fase 2, em que o inebilizumabe tenha sido utilizado para o tratamento da DENMO. Foram excluídos estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, análises *post-hoc*, análises combinadas (*pooled analysis*) e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises.

A busca por evidências foi composta por duas etapas. A primeira etapa objetivou identificar ensaios clínicos acerca do uso inebilizumabe para tratamento da DENMO. As seguintes bases foram consultadas em 12 de janeiro de 2023: *ClinicalTrials.gov*, *International Clinical Trials Registry Platform*, *German Clinical Trials Register*, *European Union Clinical Trials Register*, *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*, *Chinese Clinical Trial Registry* e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC). Adicionalmente, a base Cortellis, da Clarivate™ foi acessada em 04 de janeiro de 2023²¹.

O **Apêndice 2** apresenta o link e detalhes do acesso de todas as bases citadas. O termo de busca utilizado foi o referente ao medicamento ('Inebilizumab' em inglês, ou 'inebilizumabe' em português, ou 'Uplizna' ou 'VIB-055' ou 'MEDI-551' ou 'MT-0551').

A segunda etapa consistiu em buscas estruturadas por estudos publicados ou não publicados nas bases de dados gerais Medline/via PubMed, EMBASE e Lilacs, além de buscas manuais nos repositórios de *preprint* medRxiv e Authorea e no Google Acadêmico. As estratégias de buscas estruturadas foram elaboradas utilizando vocabulário controlado e termos livres e sinônimos, de acordo com cada base de dados, a partir dos termos relacionados ao medicamento (inebilizumabe) e à doença (neuromielite óptica). As buscas por publicações foram realizadas em 20 de janeiro de 2023. Não houve restrição quanto ao idioma. O **Apêndice 3** apresenta as estratégias de buscas detalhadas para cada base pesquisada.

A seleção da evidência foi realizada por um revisor e verificada por um segundo. A evidência identificada nas etapas anteriores foi importada para o software EndNote®, para remoção das duplicatas e posteriormente para o Rayyan®, para a realização da seleção da evidência. Primeiramente, foi realizada a leitura de títulos e resumos e os estudos foram excluídos com base nos critérios estabelecidos. Após essa etapa, foi realizada a leitura completa dos textos completos para verificação da elegibilidade dos estudos.

3.2 Estudos identificados

A busca nas bases de dados de registro de ensaios clínicos por estudos clínicos com inebilizumabe para o tratamento de DENMO resultou na identificação de três ensaios clínicos: NCT02200770²², JPRN-jRCT2051210017²³ e NCT05549258²⁴. Trata-se de um ensaio clínico de fase 2/3, no qual o status encontra-se completo, além de um estudo de fase 2 e outro de fase 3 não completos, sem resultados publicados e com os *status* até a data da busca como recrutando e não-recrutando, respectivamente.

Nas bases de dados da literatura, conforme o fluxograma de seleção dos estudos apresentado no **Apêndice 4**, foram identificados dois artigos científicos publicados^{25, 26} referentes ao ensaio NCT02200770²² (fase 2/3) (N-MOmentum) e sete resumos de congressos com resultados da fase randomizada e de extensão²⁷⁻³³.

O artigo de Cree *et al.*²⁵ reportou os resultados do ensaio NCT02200770²² para o grupo de pacientes com DENMO sorologicamente positivos para AQP4-IgG, enquanto Marignier *et al.*²⁶ abordaram os resultados para o grupo de pacientes com DENMO sorologicamente negativos para AQP4-IgG. Não foram encontrados estudos referentes aos outros dois ensaios clínicos identificados nas bases de dados de registro de ensaio clínicos (JPRN-jRCT2051210017²³ e NCT05549258²⁴).

As características principais dos ensaios clínicos identificados são apresentadas no **Quadro 2** e o detalhamento dos estudos encontram-se no **Apêndice 5**.

Quadro 2. Ensaios clínicos identificados para avaliação de inebilizumabe para o tratamento da doença do espectro da neuromielite óptica.

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho de estudo	Status ^a , início e previsão de conclusão	Participantes (n previstos)	Intervenções	Desfechos Avaliados (Seguimento)
NCT02200770 ²² ou EudraCT 2014-000253-36 (N-Momentum) Alemanha, África do Sul, Austrália, Bulgária, Canadá, Colômbia, Coreia do Sul, Estônia, Estados Unidos, Espanha, Hong Kong, Hungria, Israel, Japão, México, República da Moldávia, Nova Zelândia, Peru, Polônia, Rússia, Sérvia, Taiwan, Tailândia, Tcheca e Turquia	Fase 2 e 3 Ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, multicêntrico com fase de extensão aberta	Completo • Início: 01 de abril de 2015 • Término: 6 de novembro de 2020	<ul style="list-style-type: none"> Homens e mulheres, ≥ 18 anos, com diagnóstico de NMO/DENMO Confirmação do status NMO/DENMO: AQP4-IgG sorologicamente positivos ou negativos que apresentaram pelo menos um surto em que foi necessária terapia de resgate no ano anterior ou dois surtos que precisaram de terapia de resgate nos 2 anos anteriores EDSS ≤ 7,5 (8 em circunstâncias especiais) (n=231)	<ul style="list-style-type: none"> Braço intervenção: Inebilizumabe IV 300 mg Braço comparador: Placebo IV 	<p><i>Desfecho primário (Eficácia):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Tempo para o início de um surto DENMO <p><i>Desfechos secundários (Eficácia):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Mudança da linha de base na porcentagem de Participantes com Piora em EDSS Mudança da linha de base na pontuação binocular do teste de acuidade visual de baixo contraste Número Cumulativo de Lesões de MRI Número de internações hospitalares relacionadas a DENMO Taxa anualizada de surto DENMO <p><i>Desfechos secundários (Segurança):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Número de participantes com eventos adversos emergentes do tratamento e eventos adversos graves emergentes do tratamento Taxa de anticorpos antidrogas <p>(fase randomizada: 6,5 meses; fase aberta: 1 a 3 anos; seguimento de segurança a longo prazo: 12 meses)</p>
JPRN-jRCT2051210017 ²³	Fase 3 Estudo de extensão, fase aberta, braço único, não controlado	Não-recrutando • Início: 07 de maio de 2021 • Término previsto: não disponível	<ul style="list-style-type: none"> Ter completado pelo menos 2 anos da fase aberta do estudo do NCT02200770 e não ter descontinuado o tratamento com inebilizumabe nesse estudo (n=7)	<ul style="list-style-type: none"> Braço único: Inebilizumabe IV 300 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Segurança do tratamento com inebilizumabe a longo prazo, medidas laboratoriais e outras; e monitorar medidas laboratoriais após a descontinuação de inebilizumabe

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho de estudo	Status ^a , início e previsão de conclusão	Participantes (n previstos)	Intervenções	Desfechos Avaliados (Seguimento)
NCT05549258 ²⁴ ou EudraCT 2021-003528-33 Estados Unidos, Argentina, Brasil, Canadá, França, Polônia, Servia, Espanha, Suécia e Reino Unido	Fase 2 Ensaio clínico aberto, não randomizado, braço único, multicêntrico	Recrutando • Início: 25 de agosto de 2022 • Término previsto: 13 de setembro de 2024	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo masculino ou feminino com idade de 2 a <18 anos (pacientes pediátricos) no momento da triagem, AQP4-IgG sorologicamente positivo e diagnosticado com DENMO • História documentada de uma ou mais recaídas agudas de DENMO no último ano, ou 2 ou mais recaídas agudas de DENMO dentro de 2 anos antes da triagem <p>(n=15)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Braço único: Inebilizumabe IV 	<p><i>Desfechos primários* (Segurança):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de indivíduos com eventos adversos emergentes do tratamento, eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial <p>(80 semanas)</p> <p><i>Desfechos secundários (Eficácia e centrados no paciente):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Atividade da doença: tempo até a primeira recaída; • Proporção de indivíduos sem recaída; e, taxa de recaída anualizada • Mudança na qualidade de vida relacionada à saúde; • Mudança na linha de base para 5 dimensões pré-estabelecidas; • Mudança na qualidade de vida relacionada à saúde desde a linha de base; • Mudança na linha de base composta de 4 escalas básicas genéricas e de 7 sistemas funcionais; e, alteração da Escala de Status de Incapacidade Expandida • Taxa de anticorpos antidrogas <p>(80 semanas)</p>

Legenda:

^a: Status atualizado em 01/2023.

* Desfechos primários de farmacocinética e farmacodinâmica não foram reportados.

AQP4-IgG: imunoglobulina G anti-aquaporina-4; DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica; IV: intravenoso; NMO: neuromielite óptica; EDSS: *Expanded Disability Severity Scale* ou Escala Expandida do Estado de Incapacidade; MRI: *magnetic resonance imaging* ou imagem de ressonância magnética.

3.3 Resultados de eficácia e segurança

Apenas o ensaio clínico N-Momentum^{22,25,26} apresentou resultados publicados, até a última atualização deste Alerta.

Os principais resultados desse estudo estão reportados por desfecho na Tabela 1 (referente aos achados na fase randomizada e controlada) e na Tabela 2 (referente aos achados na fase de extensão aberta de até 4 anos de seguimento), e serão descritos a seguir.

Tabela 1. Principais resultados do NCT02200770^{22, 25, 26} (N-MOmentum) na fase randomizada e controlada.

Desfechos	População Total		Tamanho do efeito (95%); valor p	AQP4-IgG sorologicamente positivo		Tamanho do efeito (95%); valor p	AQP4-IgG sorologicamente negativo		Tamanho do efeito (95%); valor p
	Inebilizumabe (n=174)	Placebo (n=56)		Inebilizumabe (n=161)	Placebo (n=52)		Inebilizumabe (n=12)	Placebo (n=4)	
EFICÁCIA									
Desfecho primário									
Tempo de início para um surto DENMO do dia 1 até 197 dias (6,5 meses) ^a			HR: 0,272 (0,150 a 0,496); p<0,0001			HR: 0,227 (0,121 a 0,423); p<0,0001			Não foi possível calcular
Participantes que tiveram surto de DENMO, n (%)	21 (12%)	22 (39%)		18 (11%)	22 (42%)		3 (25%)	0 (0%)	
Desfechos secundários									
Piora na pontuação EDSS entre a linha de base e a última visita, n (%) ^b	27 (16%)	19 (34%)	OR: 0,370 (0,185 a 0,739); p= 0,0049	25 (16%)	18 (35%)	OR: 0,371 (0,181 a 0,763); p=0,0070	2 (16,7%)	1 (25%)	OR: 1,108 (0,061 a 20,043); p=0,9448
Mudança da linha de base na pontuação LCVAB*, média LSE (ER) [N] ^c	1,576 (0,935) [171]	1,442 (1,217) [56]	DM: 0,134 (-2,025, 2,294); p=0,90	0,562 (0,572) [158]	0,600 (0,999) [52]	DM: -0,038 (-2,312 a 2,236); p=0,97			
Número cumulativo de lesões de IRM ativas desde a linha de base, média (DP) [N] ^d	1,6 (1,0) [79]	2,3 (1,3) [32]	RR: 0,566 (0,387 a 0,828); p=0,0034	1,7 (1,0) [74]	2,3 (1,3) [31]	RR: 0,568 (0,385 a 0,836); p=0,0042	2,3 (1,3) [32]	4 (NA) [1]	RR: 0,583 (0,092 a 3,701); p=0,5675
Número cumulativo de internações hospitalares relacionadas a DENMO desde a linha de base, média (DP) [N] ^e	1,0 (0,0) [10]	1,4 (0,7) [8]	RR: 0,286 (0,111 a 0,741); p= 0,010	1,0 (0,0) [8]	1,4 (0,8) [7]	RR: 0,258 (0,090 a 0,738); p=0,012	1,4 (0,7) [8]	1 (NA) [1]	RR: 0,667 (0,060 a 7,352); p=0,7406
Dor segundo NRS ≥3 pontos (%) ^f	77% [NR]	56% [NR]	OR: 0,34 (0,17 a 0,81); p= NR						

Desfechos	População Total		Tamanho do efeito (95%); valor p	AQP4-IgG sorologicamente positivos		Tamanho do efeito (95%); valor p	AQP4-IgG sorologicamente negativos		Tamanho do efeito (95%); valor p
	Inebilizumabe (n=174)	Placebo (n=56)		Inebilizumabe (n=161)	Placebo (n=52)		Inebilizumabe (n=12)	Placebo (n=4)	
SEGURANÇA									
Eventos adversos emergentes ao tratamento, n (%)	127 (73%)	41 (73,2%)							
Eventos adversos graves emergentes ao tratamento, n (%)	9 (5,2%)	6 (10,7%)							
Reações relacionadas à infusão, n (%)	16 (9,2%)	6 (10,7%)							
Taxa de anticorpos antidrogas, n (%)	5 (3%)	4 (7%)							
Morte	0	0		0	0		0	0	

* Não foi realizado teste de visão unilateral; unidades são o número de optótipos identificados corretamente.

n: número de participantes com o evento; [N]: número total de participantes analisados; LSM: *least-squares mean* ou medida de mínimos quadrados; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio* ou razão de chances; RR: risco relativo; *Hazard ratio* ou razão de risco; NA: não se aplica; NR: não reportado; AQP4-IgG: imunoglobulina G anti-aquaporina-4; DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica; EDSS: *Expanded Disability Status Scale* ou Escala Expandida do Estado de Incapacidade; LCVAB: *low-contrast visual acuity binocular* ou teste de acuidade visual de baixo contraste binocular; IRM: Imagem de Ressonância Magnética; NRS: escala classificatória numérica de dor ou *Pain Numeric Rating Scale*

^a Presença de novo(s) sintoma(s) ou agravamento de sintoma(s) existente(s) relacionado(s) ao DENMO, atendendo a pelo menos um dos critérios estabelecidos no protocolo (Quadro 3)^{15, 22}.

^b Avalia o comprometimento neurológico em 7 sistemas funcionais (SF) (SF visual, SF tronco cerebral, SF piramidal, SF cerebelar, SF sensorial, SF intestino e bexiga e SF cerebral), gerando uma pontuação EDSS de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte por EM). Um participante foi considerado como tendo uma piora no escore EDSS geral de pelo menos 2 se o escore EDSS basal fosse 0, ou pelo menos 1 ponto se o escore EDSS basal fosse de 1 a 5, ou pelo menos 0,5 ponto se o escore EDSS basal fosse 5,5 ou mais.²²

^c Determina o número de letras que podem ser lidas em um quadro padronizado de baixo contraste mantido a uma distância de 3 metros. A pontuação binocular é o número de letras lidas corretamente em um gráfico de olho usando ambos os olhos simultaneamente. A pontuação total varia de 0 a 70, sendo que pontuações mais altas indicam melhor visão.²²

^d Número de novas lesões realçadas por gadolínio e lesões T2 novas ou ampliadas, medidas por IRM do cérebro, nervo óptico e medula espinhal²².

^e Permanência no hospital depois da meia-noite do primeiro dia de internação²².

^f Desfecho não especificado no protocolo, relatado pelos pacientes para cinco áreas do corpo (olhos, braços, pernas, parte superior das costas, parte inferior das costas) durante a fase randomizada e durante surtos suspeitos de DENMO. Uma pontuação zero indica ausência de dor e a pontuação máxima (11) indica a pior dor possível³².

Tabela 2. Principais resultados do NCT02200770^{22, 25, 27-31, 33} (N-Momentum) na fase de extensão aberta.

Desfechos	Total (Todos receberam inebilizumabe)	
	Participantes que continuaram inebilizumabe (RI) (n=165)	Participantes que recebiam placebo e passaram a receber inebilizumabe (RP) (n=51)
EFICÁCIA		
Participantes que tiveram surto de DENMO até 4 anos de seguimento, n (%)	20 (12%)	8 (17%)
Pontuação EDSS na linha de base, média (DP)	3,82 (1,76)	4,16 (1,71)
Pontuação EDSS em 78 semanas, média (DP)	0,24 (0,87)	0,12 (0,73)
SEGURANÇA		
Eventos adversos emergentes ao tratamento, n (%)	144 (87,3%)	45 (88,2%)
Eventos adversos graves emergentes ao tratamento, n (%)	22 (13,3%)	19 (37,3%)
Reações relacionadas à infusão, n (%)	9 (5,5%)	6 (11,8%)
Taxa de anticorpos antidrogas, n (%) [N]	10 (6,2%) [162]	5 (9,8%) [51]
Morte, n (%)	2 (1,2%)	1 (2,0%)

[N]: número de participantes analisados; n: número de participantes com o evento; DP: desvio padrão; DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica; EDSS: *Expanded Disability Status Scale* ou Escala Expandida do Estado de Incapacidade.

Tempo até o primeiro surto de DENMO e número de participantes que tiveram um surto de DENMO

Durante a fase randomizada do N-Momentum, a razão de risco ou *hazard ratio* (HR) de um surto de DENMO entre o dia 1 até 197 dias do estudo foi de 0,272 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,150 a 0,496; $p < 0,0001$), indicando menor risco de ocorrência de um surto de DENMO nos participantes que receberam inebilizumabe comparados àqueles que receberam placebo, em qualquer ponto no tempo. Dentre os participantes AQP4-IgG sorologicamente positivos, o HR foi de 0,23 (IC 95%: 0,121 a 0,423; $p < 0,0001$). Dado o baixo número de participantes no grupo placebo (n=4) e a ausência de surtos, o HR não pôde ser calculada para o desfecho primário da população sorologicamente negativa para a AQP4-IgG^{22,25 26}.

No total, 12% de 174 participantes que receberam inebilizumabe tiveram

um surto de DENMO, ou seja, 88% permaneceram livres de surto. Dos 56 participantes que receberam placebo, 39% tiveram um surto de DENMO, enquanto 61% permaneceram livre de surto. Resultados semelhantes foram observados para os participantes AQP4-IgG sorologicamente positivos^{22,25,26}.

Na fase de extensão, 12% dos participantes que continuaram inebilizumabe (RI) tiveram um surto de DENMO em até 4 anos de seguimento e 88% permaneceram livre de surto. No grupo que recebeu placebo e que passou a receber inebilizumabe (RP), 17% dos participantes tiveram um surto de DENMO e 83% permaneceram livre de surto^{22,25,26}.

Pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS)

Entre a linha de base e ao final da fase randomizada, foi verificada uma piora segundo o escore EDSS em 16% (n=27) dos participantes tratados com inebilizumabe e em 34% (n=19) daqueles do grupo placebo, sendo essa diferença estatisticamente significativa (razão de chances ou *odds ratio* [OR]: 0,37; IC 95%: 0,185 a 0,739; p= 0,0049). Para a população AQP4-IgG sorologicamente positiva, os resultados foram semelhantes (OR: 0,371; IC 95%: 0,181 a 0,763; p=0,007). Da mesma forma, para a população AQP4-IgG sorologicamente negativa, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos do inebilizumabe e placebo (OR: 1,108; IC 95%: 0,061 a 20,043; p=0,945)^{22,25,26}.

Na linha de base da fase de extensão, a média na pontuação EDSS era menor entre os participantes que continuaram inebilizumabe (grupo RI) do que naqueles que receberam placebo e que passaram a receber inebilizumabe (grupo RP) (3,82 vs. 4,16, respectivamente). Após 78 semanas de seguimento da fase de extensão, houve melhora dos participantes segundo a avaliação pela EDSS, com redução das pontuações em relação à linha de base em ambos os grupos (0,24 vs. 0,12, respectivamente)^{22,25,26}.

Teste de acuidade visual de baixo contraste binocular (LCVAB)

Não foram observadas diferenças entre as pontuações LCVBA verificadas na linha de base e ao fim da fase randomizada (diferença entre médias ou DM:

0,13; IC 95%: -2,025 a 2,294; $p=0,90$)^{22,25,26}.

Lesões ativas na imagem de ressonância magnética (IRM)

Após 6,5 meses, a média de lesões totais ativas de IRM foi menor no grupo inebilizumabe em comparação ao grupo placebo (1,6 vs. 2,3). O risco relativo (RR) foi de 0,57 (IC 95%: 0,387 a 0,828; $p=0,003$), sendo o risco de lesões ativas na IRM significante menor no grupo inebilizumabe do que no grupo placebo. Os resultados mantiveram-se semelhantes para a população AQP4-IgG sorologicamente positiva, sendo o risco de lesões ativas na IRM significativamente menor. No entanto, na população AQP4-IgG sorologicamente negativa o risco de lesões ativas na IRM foi menor no grupo do inebilizumabe, mas estaticamente não significante^{22,25,26}.

Internações hospitalares relacionadas ao DENMO

A média de internações hospitalares relacionadas ao DENMO foi menor no grupo inebilizumabe em comparação ao grupo placebo (1,0 vs. 1,4), sendo o risco significativamente menor no grupo inebilizumabe do que no grupo placebo (RR: 0,29, IC 95%: 0,111 a 0,741; $p=0,010$). Na população AQP4-IgG sorologicamente positiva o risco de internações hospitalares também foi significativamente menor (RR: 0,26, IC95%: 0,090 a 0,738; $p=0,012$). Na população AQP4-IgG sorologicamente negativa não foram observadas diferenças estatisticamente significantes no risco de internações hospitalares relacionadas ao DENMO (RR: 0,67; IC 95%: 0,060 a 7,352; $p=0,741$)^{22,25,26}.

Dor/qualidade de vida relacionada à saúde

Na linha de base, 22% dos pacientes com DENMO relataram dor intensa (NRS ≥ 7) e 47% relataram dor moderada (NRS ≥ 4)³².

Durante um surto de DENMO, 63% dos pacientes (22/35) apresentaram piora de pelo menos 3 pontos na NRS em uma ou mais áreas corporais, dos quais 36% mantiveram a piora de 3 pontos na visita seguinte. Além disso, 55% dos pacientes que não relataram piora dos sintomas de DENMO (90/162) reportaram um total de 389 episódios de piora de 3 pontos da NRS durante o período controlado randomizado, 35% dos quais persistiram por mais de uma

visita³².

Menos participantes do grupo tratado com inebilizumabe relataram um aumento na NRS de 3 ou mais pontos, quando comparado ao grupo placebo (OR: 0,34; IC 95%: 0,17 a 0,81)³².

Ademais, um subgrupo de participantes apresentou dor crônica ao longo do período avaliado, sendo semelhante o relato de dor moderada a grave entre aqueles que receberam inebilizumabe (19%) e no grupo placebo (25%). Também não houve diferenças significativas entre ambos os grupos no que se refere às pontuações médias de NRS para todas as áreas do corpo, durante o período controlado randomizado (valores não reportados)³².

Eventos adversos decorrentes do tratamento

Na fase randomizada, os eventos adversos emergentes ao tratamento ocorreram de forma semelhante entre os grupos, nos quais 127 (73%) dos 174 participantes do grupo do inebilizumabe apresentaram eventos adversos e 41 (73%) de 56 participantes do grupo placebo^{22,25,26}.

A maioria dos eventos adversos relatados ao inebilizumabe ocorreu em uma frequência semelhante com placebo, incluindo reação relacionada à infusão. Os eventos adversos que foram mais frequentes no grupo inebilizumabe do que no grupo placebo foram infecção do trato urinário, artralgia, dor nas costas, dor de cabeça, queda, hipoestesia, cistite e dor ocular^{22,25,26}.

Na fase de extensão, na qual todos passam a receber inebilizumabe, a taxa de eventos adversos também foi similar nos grupos (RP: 87,3% vs. RI: 88,2%). A taxa de incidência de eventos adversos por pessoa/ano foi maior no grupo RP (RP: 304,5 vs. RI: 251,4). Os eventos adversos mais comuns foram infecção do trato urinário (RP: 14,9 % vs. RI:7,2%), nasofaringite (RP:4,7% vs. RI:5,7%) e infecção do trato superior respiratório (RP:4,7% vs. RI:5,7%)^{22,25,26}.

Eventos adversos graves decorrentes do tratamento

Na fase randomizada, oito (5%) participantes que receberam inebilizumabe e cinco (9%) participantes do grupo placebo apresentaram

eventos adversos graves, a saber: artralgia, pneumonia atípica, queimaduras de terceiro grau, colangite aguda, colecistite aguda, diarreia, função hepática anormal, mielite, infecção urinária e visão turva, no grupo inebilizumabe; dor no peito, dispneia, hipoglicemia, meningite viral, enxaqueca, pneumonia, choque séptico e redução da acuidade visual, no grupo placebo^{22,25,26}.

Na fase de extensão, a taxa de eventos adversos graves foi maior no grupo RP comparado ao grupo RI (37,3% vs. 13,3%). Os eventos adversos graves mais comuns foram infecção do trato urinário (RP: 4,7% vs. RI: 0,5%) e pneumonia (RP: 0,8% vs. RI: 0,7%)^{22,25,26}.

Reações relacionadas à infusão

Na fase randomizada, as taxas de reações relacionadas à infusão foram semelhantes entre os grupos (inebilizumabe: 9,2% vs. placebo: 10,7%)^{22,25,26}.

Na fase de extensão, as reações relacionadas à infusão foram mais frequentes no grupo RP comparado ao grupo RI (RP: 11,8% vs. RI: 5,5%)^{22,25,26}.

Taxa de anticorpos antidroga

Entre 171 participantes do grupo inebilizumabe que não foram detectados anticorpos antidroga (ADA) na linha de base, 5 (2,9%) foram positivos para ADA após 6,5 meses de estudo. No grupo placebo (n=56), 4 (7,1%) foram positivos para ADA no mesmo período^{22,25,26}.

Na fase de extensão, 6,2% do grupo RI e 9,8% do grupo RP foram positivos para ADA^{22,25,26}.

Mortes

Nenhuma morte ocorreu ao longo da fase randomizada. Já na fase de extensão, foram reportadas três mortes não relacionadas ao tratamento^{22,25,26}.

4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

Quadro 4. Forças e fraquezas do inebilizumabe para o tratamento da doença do espectro da neuromielite óptica.

Forças	Fraquezas
<p>Os benefícios do tratamento parecem incluir a redução de surtos de DENMO, diminuição da piora da incapacidade relacionada à DENMO e um bom perfil de tolerabilidade e segurança.</p> <p>O inebilizumabe está disponível na forma de suspensão para infusão intravenosa. É recomendado a administração de uma primeira dose de 300 mg e uma segunda dose administrada 2 semanas depois da primeira dose e, então, uma dose a cada 6 meses. Essa forma de administração e posologia representa uma vantagem frente aos outros tratamentos, que devem ser administrados em períodos mais curtos e de modo mais frequente.</p> <p>É o único medicamento com registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento do DENMO.</p>	<p>Até o momento, apenas um ensaio clínico randomizado teve seus resultados publicados com o inebilizumabe. Assim, faz-se necessário uma evidência mais robusta envolvendo mais pacientes com DENMO.</p> <p>A evidência disponível não apresenta informações comparativas entre o inebilizumabe e outras alternativas terapêuticas utilizadas para DENMO.</p> <p>A população do único ensaio clínico disponível era em suma AQP4-IgG sorologicamente positiva. Portanto, existe uma incerteza sobre os efeitos do inebilizumabe para a população AQP4-IgG sorologicamente negativa.</p>

Fonte: Elaboração própria.

DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica; AQP4-IgG: imunoglobulina G anti-aquaporina-4.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diferentes alternativas terapêuticas foram recentemente aprovadas para o tratamento do DENMO no mundo, incluindo o rituximabe, o tocilizumabe, o eculizumabe e o inebilizumabe. No Brasil, até o momento, a única alternativa terapêutica aprovada para o DENMO pela Anvisa é o inebilizumabe.

O inebilizumabe é um anticorpo monoclonal aprovado para a redução de risco de surtos do DENMO e diminuição da incapacidade em adultos diagnosticados com DENMO com AQP4-IgG sorologicamente positivos.

Um diferencial dessa terapia imunodepressora é o efeito de longo prazo, possibilitando intervalos de administração de seis meses na fase de manutenção. Por outro lado, os demais tratamentos devem ser administrados em períodos mais curtos e de modo mais frequente. Contudo, não há estudos comparativos entre as diferentes tecnologias disponíveis para o tratamento do DENMO.

Foram identificados três ensaios clínicos, em andamento ou concluídos, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do inebilizumabe no tratamento de pacientes adultos ou pediátricos com DENMO.

Apenas um estudo disponibilizou resultados até o momento avaliando o inebilizumabe comparado ao placebo. Esse ensaio recrutou 231 pacientes adultos, com acompanhamento por até quatro anos, sendo a maioria pacientes com DENMO predominante AQP4-IgG sorologicamente positivos. Foi verificada uma redução de surtos de DENMO, diminuição da piora da incapacidade relacionada à DENMO, redução da taxa de hospitalizações relacionadas à DENMO e um bom perfil de tolerabilidade e segurança do inebilizumabe frente ao placebo para a população AQP4-IgG sorologicamente positiva. Contudo, para a população AQP4-IgG sorologicamente negativa, os efeitos do inebilizumabe foram incertos.

Atualmente o tratamento para DENMO visa prevenir surtos de DENMO e diminuir a incapacidade. E não há, até o momento, PCDT do Ministério da Saúde para essa doença.

Mesmo com resultados promissores, deve-se considerar que as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do inebilizumabe para o tratamento de pacientes com DENMO ainda são recentes e provindas de um único ensaio clínico randomizado, com resultados positivos restritos à população AQP4-IgG sorologicamente positiva.

Até o momento, nenhuma agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde internacional apresentou parecer sobre o uso do medicamento para esta indicação. Mesmo com resultados positivos, deve-se considerar que as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do inebilizumabe para o tratamento de pacientes com DENMO ainda são recentes e provindas de um único ensaio clínico randomizado, com resultados positivos restritos à população AQP4-IgG sorologicamente positiva e sem comparação direta com outros tratamentos em desenvolvimento para a doença.

A despeito das evidências apresentadas, para que ocorra a oferta desse medicamento no SUS, é necessária a demanda para análise pela Conitec, conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990.

Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Flanagan EP. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Other Non-Multiple Sclerosis Central Nervous System Inflammatory Diseases. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(3):815-44, <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000742>.
2. Food and Drug Administration. Drug trials Snapshots: Uplizna Food and Drug Administration,; 2020 [updated 09 fevereiro 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-uplizna>.
3. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Marques VD, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical

- practice. Mult Scler Relat Disord. 2020;45:102428, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102428>.
4. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):85, <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0214-9>.
 5. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>.
 6. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. Curr Opin Neurol. 2019;32(3):385-94, <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000694>.
 7. 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. 2020;11:501, <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00501>.
 8. Gold SM, Willing A, Leypoldt F, Paul F, Friese MA. Sex differences in autoimmune disorders of the central nervous system. Semin Immunopathol. 2019;41(2):177-88, <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0723-8>.
 9. Alvarenga MP, Schimidt S, Alvarenga RP. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2017;3(3):2055217317730098, <https://doi.org/10.1177/2055217317730098>.
 10. Lana-Peixoto MA, Talim NC, Pedrosa D, Macedo JM, Santiago-Amaral J. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in Belo Horizonte, Southeast Brazil. Mult Scler Relat Disord. 2021;50:102807, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102807>.
 11. Silva GD, Apostolos-Pereira SL, Callegaro D. Estimated prevalence of AQP4 positive neuromyelitis optica spectrum disorder and MOG antibody associated disease in Sao Paulo, Brazil. Mult Scler Relat Disord. 2022;70:104488, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104488>.
 12. Costello F, Burton JM. Contemporary management challenges in seropositive NMOSD. J Neurol. 2022;269(10):5674-81, <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11241-5>.
 13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uplizna (Processo: 25351.049179/2022-68). Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2022, <https://doi.org/https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351049179202268/?substancia=33384>
 14. Associação Brasileira de Neuromielite Óptica. Viver melhor: informações sobre a neuromielite óptica (NMO). Associação Brasileira de Neuromielite Óptica; 2022.
 15. European Medicines Agency. Uplizna: inebilizumab. In: (CHMP) CfMPfHU, editor.: European Medicines Agency; 2022, <https://doi.org/https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uplizna>.
 16. European Medicines Agency. Uplizna: public assessment report: European Medicines Agency,; 2022 [updated 11 novembro 2021. Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/uplizna-epar-public-assessment-report_en.pdf.

17. Horizon Therapeutics Brasil Ltda. Uplizna (inebilizumabe) [Bula do medicamento] Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2023 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=154280001>].

18. Viela Bio Inc. Package insert UPLIZNATM (inebilizumab-cdon) [Bula do Medicamento). US Food and Drug Administrator 2020, https://doi.org/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761142s000lbl.pdf.

19. Food and Drug Administration. Drug Trials Snapshots: UPLIZNA: Food and Drug Administration; 2022 [updated 09 fevereiro 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-uplizna>.

20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Inebilizumab for treating neuromyelitis optica spectrum disorders [ID1529]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), ; 2020.

21. Cortellis inebilizumab [Internet]. Clarivate Analytics. 2023 [cited 04 janeiro 2023].

22. NCT02200770: N-MOMentum: A Clinical Research Study of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders [Internet]. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02200770>.

23. JPRN-jRCT2051210017: An extension study for seven patients in Japan with neuromyelitis optica spectrum disorder who completed the open-label period of study CD-IA-MEDI-551-1155 of Inebilizumab [Internet]. International Clinical Trial Registry Platform [Internet]. 2023. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210017>.

24. NCT05549258: Study of Inebilizumab in Pediatric Subjects With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder [Internet]. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05549258>.

25. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1352-63, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31817-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31817-3).

26. Maignier R, Pittock SJ, Paul F, Kim HJ, Bennett JL, Weinshenker BG, et al. AQP4-IgG-seronegative patient outcomes in the N-MOMentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;57:103356, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103356>.

27. Cree B, Bennett J, Weinshenker B, Wingerchuk D, Paul F, Kim H, et al. Long term efficacy outcomes with inebilizumab treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder: the N-MOMentum trial. *European Journal of Neurology*. 2021;28(SUPPL 1):177, <https://doi.org/10.1111/ene.14973>.

28. Cree B, Bennett J, Weinshenker B, Wingerchuk D, Paul F, Kim HJ, et al. Long term safety outcomes with Inebilizumab treatment in NMOSD: The N-

MOmentum Trial. *Neurology*. 2021;96(15 SUPPL 1).

29. Cree BA, Bennett JL, Kim H, Weinshenker B, Pittock S, Wingerchuk D, et al. The N-momentum trial of inebilizumab for neuromyelitis optica spectrum disorder: Randomized controlled period and long-term open-label extension. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(1 SUPPL):110, <https://doi.org/10.1177/1352458520917097>.

30. Cree BA, Bennett JL, Weinshenker BG, Wingerchuk D, Paul F, Kim H, et al. The N-MOmentum Trial of Inebilizumab for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Long-term, Open-label Efficacy and Safety Update. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(1 SUPPL):83, <https://doi.org/10.1177/13524585211015908>.

31. Cree BAC, Bennett JL, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Paul F, Kim HJ, et al. Safety and efficacy of inebilizumab in NMOSD over a mean treatment duration of 3.2 years: End of study data from the N-M. Omentum trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(2 SUPPL):158-60, <https://doi.org/10.1177/13524585211044667>.

32. Kim HJ, Smith M, Katz E, Rees W, Cree B. Inebilizumab Treatment Reduces the Occurrence of Pain in NMOSD Patients. *Neurology*. 2021;96(15 SUPPL 1).

33. Tullman M, Ratchford JN, She D, Katz E, Cree BA. Evaluation of Infusion Reactions and Infusion Times in the N-Momentum Study of Inebilizumab for NMOSD. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(1 SUPPL):80-1, <https://doi.org/10.1177/13524585211015908>.

34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71, <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Pesquisa em agências de avaliações de tecnologias em saúde.

A pesquisa por documentos de agências de avaliação de tecnologias em saúde foi realizada no dia 23/01/2023, e incluiu as seguintes instituições:

Agência/Instituição – país	Link de acesso	Resultado/Status
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra</i>	https://www.nice.org.uk/	Em elaboração (3 de abril de 2020)
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá</i>	https://www.cadth.ca/	Não houve avaliação específica. Foi encontrada uma avaliação para o rituximabe para neuromielite óptica que citava o inebilizumabe como comparador
<i>Scottish Health Technologies Group (SHTG) – Escócia</i>	https://shtg.scot/	Não encontrado
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Austrália</i>	https://www.pbs.gov.au/	Não encontrado
<i>Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) – Alemanha</i>	https://www.bfarm.de/EN/	Não encontrado
<i>Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) – Áustria</i>	https://aihta.at/page/suche/en	Não encontrado
<i>European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) – Europa</i>	https://www.eunethta.eu/	Não encontrado
<i>Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) – Colômbia</i>	http://www.iets.org.co/	Não encontrado
<i>Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) – Argentina;</i>	https://www.iecs.org.ar/	Não encontrado
<i>National Institute of Health (NIH) – Estados Unidos</i>	https://www.nih.gov/	Não encontrado
<i>Institute for Clinical and Economic Review (ICER) – Estados Unidos</i>	https://icer.org/	Não encontrado
<i>Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS) – Malásia</i>	https://medicaldev.moh.gov.my/v2/cawangan-penilaian-teknologi-kesihatan/	Não encontrado
<i>Health Technology Wales (HTW) - País de Gales</i>	https://healthtechnology.wales/	Não encontrado

APÊNDICE 2. Buscas nas bases de registros de ensaios clínicos

Buscas nas bases de registro de ensaios clínicos. A busca foi realizada em 12 de janeiro de 2023.

Base de registro de ensaios clínicos	Link de acesso	Número de estudos identificados
<i>ClinicalTrials.gov</i>	https://clinicaltrials.gov/	8 (2 elegíveis)
<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>	https://trialsearch.who.int/	19 (3 elegíveis, mas já registrados em outras bases)
<i>German Clinical Trials Register</i>	https://www.drks.de	0
<i>European Union Clinical Trials Register</i>	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	4 (2 elegíveis, mas já registrados em outra base)
<i>Australian New Zealand Clinical Trials Registry</i>	https://www.anzctr.org.au/	1 (elegível, mas já registrado em outra base)
<i>Chinese Clinical Trial Registry</i>	http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx	0
<i>Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos</i>	https://ensaiosclinicos.gov.br/	0
<i>Cortellis</i>	https://clarivate.com/products/cortellis-family/	3 (3 elegíveis sendo 2 registrados em outras bases e 1 não identificado)



APÊNDICE 3. Estratégias de buscas na base de dados

Medline/via Pubmed

Data: 20/01/2023

Estratégia	Resultado
"Neuromyelitis Optica"[Mesh] OR ("NMO Spectrum Disorder") OR ("NMO Spectrum Disorders") OR ("Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder") OR ("Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders") OR ("Devic Neuromyelitis Optica") OR ("Devic Neuromyelitis Opticas") OR ("Neuromyelitis Optica, Devic") OR ("Neuromyelitis Opticas, Devic") OR ("Devic's Disease") OR ("Devics Disease") OR ("Disease, Devic's") OR ("Devic Disease") OR ("Disease, Devic") OR ("Devic Syndrome") OR ("Syndrome, Devic") OR ("Devic's Syndrome") OR ("Devics Syndrome") OR ("Syndrome, Devic's") OR ("Devic's Neuromyelitis Optica") OR ("Devics Neuromyelitis Optica") OR ("Neuromyelitis Optica, Devic's") ("Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder") OR ("Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders") AND "inebilizumab" [Supplementary Concept] OR ("inebilizumab") OR ("Uplizna") OR ("VIB-055") OR ("MEDI-551") OR ("MT-0551") OR ("inebilizumab-cdon") OR ("Collective") OR ("B-cell depleting anti-CD19 monoclonal antibody")	48

EMBASE

Data: 20/01/2023

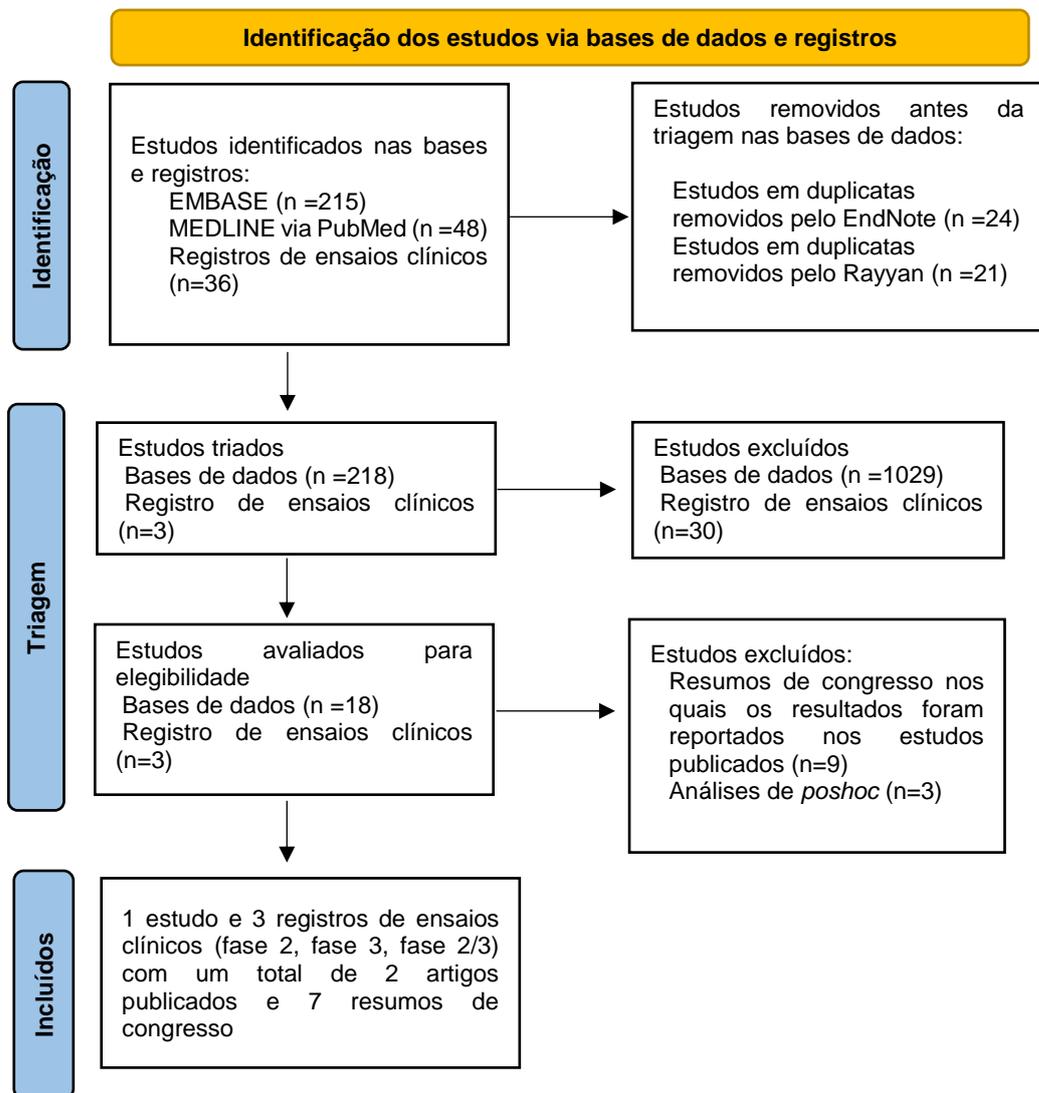
Linhas	Estratégia	Resultado
#1	('myeloptic neuropathy'/exp OR 'devic disease' OR 'devic syndrome' OR 'myelopticoneuropathy' OR 'myeloptico neuropathy' OR 'myelopticoneuropathy' OR 'neuromyelitis optica' OR 'neuromyelitis optica spectrum disorder' OR 'neuropticomyelitis' OR 'optic neuromyelitis') AND ('inebilizumab'/exp OR 'inebilizumab cdon' OR 'inebilizumab-cdon' OR 'medi 551' OR 'medi551' OR 'mt 0551' OR 'mt0551' OR 'uplizna' OR 'vib 0551' OR 'vib0551')	215

Lilacs

Data: 20/01/2023

Estratégia	Resultado
inebilizumab [Palavras] or uplizna [Palavras]	0

APÊNDICE 4. Fluxograma de seleção de evidência de acordo com o PRISMA³⁴.



APÊNDICE 5. Detalhamento dos ensaios clínicos incluídos.

NCT02200770^{22, 25, 26} (N-MOmentum)

O estudo NCT02200770²², também identificado em inglês como *Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum)*, trata-se de um ensaio clínico randomizado (3:1), placebo-controlado, quádruplo cego (participante, prestador de cuidados, investigador e avaliador dos desfechos), multicêntrico de fase 2 e 3, com uma fase de extensão aberta. A fase randomizada controlada teve duração de 197 dias ou 6,5 meses e a fase de extensão aberta de 12 meses até três anos. Os participantes após a fase de extensão foram acompanhados por 12 meses para verificar a segurança a longo prazo.

O estudo foi financiado pela empresa *Viela Bio*. Os locais de estudo incluíram 99 centros de investigação em 25 países.

Os participantes elegíveis do estudo eram adultos (≥ 18 anos) com um diagnóstico de DENMO, com uma pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) de 8,0 ou menos e uma história de pelo menos um surto necessitando de terapia de resgate no ano anterior à triagem ou pelo menos dois surtos exigindo terapia de resgate nos 2 anos antes da triagem. Tanto pacientes AQP4-IgG sorologicamente positivos e negativos foram considerados elegíveis.

Após um período de triagem (≤ 56 dias), os participantes elegíveis foram alocados aleatoriamente (3:1) para receber 300 mg de inebilizumabe intravenoso (IV) ou placebo IV, sendo administrados nos dias 1 e 15 (a dose total de inebilizumabe na fase controlada e randomizada foi de 600 mg). Todos os participantes receberam corticosteroides orais (prednisona 20 mg por dia ou equivalente) entre os dias 1 e 14, sendo reduzido no dia 21, para minimizar o risco de um surto imediato após o primeiro tratamento com inebilizumabe. A fase controlada e randomizada para cada participante foi de até 197 dias (6,5 meses) ou até a ocorrência de um surto de DENMO. Após esse período, os participantes foram convidados a participarem da fase de extensão aberta por pelo menos 1 ano. Para os participantes que foram alocados aleatoriamente para o braço do

inebilizumabe, uma dose de 300 mg de inebilizumabe foi administrado no dia 1 da fase de extensão aberta para manter a depleção de células B e para manter o cegamento, uma dose de placebo foi administrado no dia 15. Para aqueles alocados aleatoriamente para o placebo, 300 mg de inebilizumabe foi administrado na fase de extensão nos dias 1 e 15 para estabelecer a depleção de células B. Posteriormente, todos os participantes na fase de extensão aberta receberam 300 mg de inebilizumabe a cada 26 semanas para manter a depleção de células B. Todos os participantes continuaram o seguimento de segurança por 12 meses após a última dose.

A justificativa dos autores pela escolha do placebo como comparador foi que se verificou que não existiam terapias aprovadas naquele momento e nenhum ensaio controlado havia sido feito para estabelecer o perfil risco-benefício de medicamentos *off-label* em DENMO ^{25, 26}.

O desfecho primário do estudo N-Momentum foi o tempo (em dias) do dia 1 ao início de um surto de DENMO até o dia 197, conforme determinado pela comissão de julgamento do estudo. Um surto de DENMO foi definido como a presença de novo(s) sintoma(s) ou agravamento do(s) sintoma(s) existente(s) relacionado(s) ao DENMO que atendiam a pelo menos um dos critérios estabelecidos no protocolo para um surto a partir de uma avaliação neurológica²². Os critérios de surto reconheciam surtos em todos os domínios afetados por DENMO (neurite óptica, mielite, cérebro e tronco cerebral) e incluíram critérios baseados exclusivamente em manifestações clínicas substanciais, bem como critérios que enfatizaram os achados clínicos mais modestos com o uso de imagem por ressonância magnética (**Quadro 3**)¹⁵.

Quadro 3. Visão geral dos critérios definidos por protocolo do estudo para um surto de DENMO.

Domínio	Sintomas representativos	Achados apenas clínicos	Achados clínicos mais radiológicos
Nervo óptico	Visão embaçada Perda de visão Dor ocular	Oito critérios baseados em alterações na acuidade visual ou defeito pupilar aferente relativo (DPAR)	Três critérios baseados em alterações na acuidade visual ou DPAR mais presença de achados correspondentes na imagem por ressonância magnética do nervo óptico
Medula espinhal	Dor profunda ou radicular Parestesia de extremidade Fraqueza Disfunção esfíncteriana Sinal de Lhermitte (não isolado)	Dois critérios baseados em alterações nas pontuações funcionais piramidais, da bexiga/intestino ou sensoriais	Dois critérios baseados em alterações nas pontuações funcionais piramidais, da bexiga/intestino ou sensoriais MAIS achados correspondentes na imagem por ressonância magnética da medula espinhal
Tronco cerebral	Náusea Vômito intratável Soluços intratáveis Outros sinais neurológicos (por exemplo, visão dupla, disartria, disfagia, vertigem, paralisia oculomotora, fraqueza, nistagmo, outra anormalidade do nervo craniano)	Nenhuma	Dois critérios baseados em sintomas ou alterações nas pontuações funcionais do tronco cerebral/cerebelar MAIS achados correspondentes na imagem por ressonância magnética do tronco cerebral
Cérebro	Encefalopatia Disfunção hipotalâmica	Nenhuma	Um critério baseado em alterações nas pontuações funcionais cerebrais/sensoriais/piramidais MAIS achados correspondentes na imagem por ressonância magnética do cérebro

Fonte: Horizon Therapeutics Brasil Ltda. (Bula do medicamento) ¹⁵.

Os desfechos secundários de eficácia incluíram:

- Mudança da linha de base na porcentagem de participantes com piora na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (do inglês, *Expanded Disability Status Scale* – EDSS). A EDSS é uma escala para avaliar o comprometimento neurológico na esclerose múltipla, considerando sete sistemas funcionais (SF) – SF visual, SF tronco cerebral, SF piramidal, SF cerebelar, SF sensorial, SF intestino e bexiga e SF cerebral – que são usados para derivar uma pontuação EDSS variando de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte por EM). Uma alteração negativa em relação à linha de base indica melhora. Um participante foi considerado como tendo uma piora no escore EDSS geral de pelo menos 2 se o escore EDSS basal fosse 0, ou pelo menos 1 ponto se o escore EDSS basal fosse de 1 a 5, ou pelo menos 0,5 ponto se o escore EDSS basal fosse

5,5 ou mais.²²

- Mudança da linha de base na pontuação binocular do teste de acuidade visual de baixo contraste (do inglês, *low-contrast visual acuity binocular* – LCVAB). Determina o número de letras que podem ser lidas em um quadro padronizado de baixo contraste mantido a uma distância de 3 metros. A pontuação binocular é o número de letras lidas corretamente em um gráfico de olho usando ambos os olhos simultaneamente. A pontuação total varia de 0 a 70, sendo que pontuações mais altas indicam melhor visão.²²
- Número cumulativo de lesões de imagens de ressonância magnética (IRM) – número de novas lesões realçadas por gadolínio e lesões T2 novas ou ampliadas, medidas por meio de IRM do cérebro, nervo óptico e medula espinhal²².
- Número de internações hospitalares relacionadas a DENMO – definida como uma permanência no hospital depois da meia-noite do primeiro dia de internação²². Este desfecho considerou que pacientes com DENMO recidivante têm surtos recorrentes que podem ser graves e resultar em cegueira, paralisia e até morte e, conseqüentemente, tais surtos frequentemente resultam em internações hospitalares.
- Taxa anualizada de surto DENMO – considerando os critérios para definição de surto de DENMO listados no **Quadro 3**.

Em relação aos desfechos secundários de segurança, foram investigados o número de participantes com eventos adversos emergentes do tratamento e eventos adversos graves emergentes do tratamento, além da taxa de anticorpos antidrogas.

No total, 467 pacientes foram triados e 231 (49%) pacientes foram inscritos, com 175 (76%) alocados aleatoriamente para inebilizumabe – 161 (92%) sorologicamente positivos para AQP4-IgG, 13 (7%) sorologicamente negativos para AQP4-IgG e um (1%) paciente sorologicamente negativo para AQP4-IgG que não recebeu o medicamento nem foi incluído no população com intenção de tratar) – e 56 (24%) aleatoriamente alocados para placebo – dos

quais 52 (93%) eram sorologicamente positivos para AQP4-IgG e 4 (7%) eram sorologicamente negativos para AQP4-IgG).

Entre os 230 participantes randomizados do N-MOmentum, 216 optaram por participar da fase de extensão aberta na qual todos os participantes receberam inebilizumabe. Dos 174 participantes que originalmente foram randomizados para receber inebilizumabe, 165 (94,8%) continuaram a receber inebilizumabe, sendo esse grupo denominado RI (aqueles que originalmente receberam inebilizumabe e continuaram a receber inebilizumabe na fase de extensão). Dos 54 participantes originalmente randomizados para receber placebo, 51 (91,1%) passaram a receber inebilizumabe, sendo esse grupo denominado RP (aqueles que originalmente receberam placebo e passaram a receber inebilizumabe na fase de extensão).

Entre os 175 participantes do grupo do inebilizumabe, 6 (3%) não completaram a fase randomizada e 34 (19%) não concluíram a fase de extensão após 12 meses de seguimento. Enquanto dos 56 participantes do grupo placebo, 2 (4%) não concluíram a fase randomizada e 8 (14%) a fase de extensão.

A maioria dos participantes na linha de base da fase randomizada eram mulheres (209 [91%] de 230), cerca da metade eram brancos (120 [52%] de 230) e 91% era AQP4-IgG sorologicamente positivos. A idade média (desvio padrão ou DP) do braço inebilizumabe foi de 43 anos (11,6) e no braço placebo foi de 42,6 anos (13,9). O grupo de participantes AQP4-IgG sorologicamente negativos diferiram do grupo AQP4-IgG sorologicamente positivos na linha de base, com proporcionalmente mais homens (8 [47,1%] de 17 vs. 13 [6,1%] de 213), menor média [DP] da duração da doença (2,6 [3,4] vs. 1,2 [1,4]) e pontuações médias [DP] EDSS mais baixas (3,9 [1,8] vs. 3,4 [2,2]).

JPRN-jRCT2051210017²³

O estudo JPRN-jRCT2051210017²³ é um estudo de extensão do NCT02200770²² (N-MOmentum) de sua fase aberta. Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, não controlado e de braço único com inebilizumabe 300 mg IV. O objetivo do estudo é caracterizar os efeitos do tratamento a longo

prazo na segurança, medidas laboratoriais e outras; e monitorar a recuperação de determinadas medidas laboratoriais após a descontinuação de inebilizumabe.

Os critérios de elegibilidade reportados no registro foram ter completado pelo menos 2 anos da fase aberta do estudo do NCT02200770 e não ter descontinuado o tratamento com inebilizumabe nesse estudo. Os desfechos foram apresentados no **Quadro 2**.

O estudo está sendo realizado no Japão (*status* não-recrutando), sendo financiado pela empresa, Sato Toshiyuki. Até a data da busca, os resultados do estudo não eram disponíveis e não há informação sobre a data de finalização do estudo.

NCT05549258²⁴

Trata-se de um ensaio clínico de fase 2, braço único, multicêntrico e aberto, para avaliar a farmacocinética, a farmacodinâmica e a segurança do inebilizumabe em participantes pediátricos de 2 a < 18 anos de idade com DENMO recentemente ativo que são AQP4-IgG sorologicamente positivos. Destaca-se que este foi o único estudo identificado que incluiu pacientes pediátricos. Os desfechos investigados constam no **Quadro 2**.

O estudo é financiado pela *Horizon Therapeutics Ireland DAC* e está sendo realizado em 15 centros de investigação de 10 países, incluindo o Brasil.