

Brasília, DF | Junho de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 907

Inebilizumabe para o tratamento de pacientes com
distúrbio do espectro da neuromielite óptica positivos para
o anticorpo anti-aquaporina 4

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

Alícia Dorneles Dornelles

Cecília de Oliveira Carvalho Faria

Hérica Núbia Cardoso Cirilo

Renato Rocha Martins

Arthur Minas Alberti

Julia Milke

Fernando Silvestre Azambuja

Pedro Henrique Cândido

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Karine Medeiros Amaral

Ana Carolina de Freitas Lopes

Propriedade Intelectual (patente)

Munike Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Adriana Prates

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Denis Satoshi Komoda - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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).

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, Inovação e Complexo 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.

Lista de tabelas

Tabela 1. Critérios diagnósticos da DENMO.	16
Tabela 2. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS	22
Tabela 3. Características dos estudos incluídos.....	26
Tabela 4. Resumo das principais características do modelo.	33
Tabela 5. Distribuição inicial dos pacientes por EDSS.....	34
Tabela 6. Taxa anualizada de surtos por ano de tratamento.	36
Tabela 7. Variação da escala EDSS após um surto de DENMO.....	37
Tabela 8. Eventos adversos.....	38
Tabela 9. Valores de utility por EDSS e decremento relacionado ao surto de DENMO.	38
Tabela 10. Custo anual do manejo da DENMO por faixa de EDSS.....	39
Tabela 11. Custo por evento do manejo do surto de DENMO.	39
Tabela 12. Custo de manejo de eventos adversos.	40
Tabela 13. Análise de sensibilidade: parâmetros.	40
Tabela 14. Resultado da análise de custo-efetividade.	41
Tabela 15. Fluxo de pacientes – Cenário projetado.	49
Tabela 16. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento (em R\$).	49
Tabela 17. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$).	50
Tabela 18. Análise de cenários – impacto incremental acumulado em 5 anos.....	50
Tabela 19. Alterações realizadas no modelo econômico e análise de impacto orçamentário	65
Tabela 20. Resultado da análise de custo-efetividade.	66
Tabela 21. Resultado da análise de impacto orçamentário (em R\$).....	66
Tabela 22. Comparação entre o número de pacientes atendidos no cenário inicialmente submetido à Conitec e no novo cenário.	67
Tabela 23. Resultado da análise de custo-efetividade calculada pelo NATS.....	68
Tabela 24. Análise de cenários - impacto incremental acumulado em 5 anos (em R\$).....	69

Lista de quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	20
Quadro 2. Preço da tecnologia.	21
Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.....	24
Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência.....	32
Quadro 5. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com DENMO que são soropositivos para AQP4-IgG.....	52
Quadro 6. Elementos favoráveis à incorporação de inebilizumabe para tratamento de pacientes com DENMO AQP4-IgG	

positivos, segundo as contribuições da CP nº 20/2024.....58

Quadro 7. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 20/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à experiência com a tecnologia em avaliação.59

Quadro 8. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 20/2024 sobre resultados positivos e negativos relacionados à experiência com outras tecnologias.....60

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade.....25

Figura 2. Avaliação do risco de viés.27

Figura 3. Representação esquemática da estrutura do modelo.35

Figura 4. Diagrama de tornado.42

Figura 5. Plano de custo-efetividade.43

Figura 6. Curva de aceitabilidade.....43

Figura 7. Funil de pacientes.48

Figura 8. Padrão de tratamento para DENMO: tratamento agudo dos surtos e imunoterapia de longo prazo.....64

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE	10
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. INTRODUÇÃO	14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
4.1.1 Visão geral da doença	14
4.1.2 Epidemiologia	14
4.1.3 Fisiopatologia	15
4.1.4 Manifestações clínicas	15
4.1.5 Impacto da doença	15
4.2 Diagnóstico	16
4.3 Tratamento recomendado	18
4.3.1 Diretrizes internacionais	18
4.3.2 Diretrizes da América Latina	18
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	19
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	22
6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS	23
6.3 Caracterização dos estudos	25
6.4 Risco de viés dos estudos selecionados pelo NATS	26
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	33
7.1 Análise da avaliação econômica	33
7.2 Avaliação do impacto orçamentário (AIO)	47
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	51
9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	54
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	56

12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	57
13	CONSULTA PÚBLICA.....	58
14	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	69
15	DECISÃO	70
16	REFERÊNCIAS	71

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Horizon Therapeutics sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO) soropositivos 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.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Inebilizumabe.

Indicação: Pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica soropositivos para o anticorpo anti-aquaporina 4 (AQP4-IgG).

Demandante: Horizon Therapeutics.

Introdução: O distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO) é uma doença autoimune, inflamatória e crônica do sistema nervoso central, frequentemente recidivante, caracterizada principalmente por episódios de neurite óptica e mielite transversa que resultam em acúmulo de incapacidade funcional por sequela motora, dor neuropática, insuficiência respiratória, alteração de consciência, disfunção da bexiga e/ou perda visual a cada surto. Quando não tratados, estima-se que cerca de 50% dos pacientes estarão dependentes de cadeira de rodas e cegos dentro de cinco anos. O tratamento do DENMO se dá por meio de uma abordagem que contempla imunossupressores e imunomoduladores. Até o momento, os tratamentos para DENMO atualmente registrados no Brasil são inebilizumabe, ravulizumabe e satralizumabe, como monoterapia ou em combinação com terapia imunossupressora em pacientes que possuem DENMO e soropositivos para o anticorpo anti-aquaporina 4 (AQP4-IgG). No entanto, nenhum dos medicamentos registrados para tratamento desses pacientes estão disponíveis no Sistema Único de Saúde.

Pergunta: Inebilizumabe é eficaz, seguro e demonstra custo-utilidade no tratamento de pacientes adultos com DENMO soropositivos para AQP4-IgG?

Evidências clínicas: Foram incluídas cinco publicações, sendo que quatro delas estavam presentes na análise do demandante. Todos os estudos reportam dados do estudo N-MOmentum. Tais artigos apresentaram os resultados iniciais, uma análise de sensibilidade do desfecho primário, uma avaliação em longo prazo (≥ 4 anos) do N-MOmentum, uma análise de subgrupo em pacientes asiáticos e uma análise post-hoc dos desfechos de incapacidade. Na avaliação de eficácia, foi possível observar que o uso de inebilizumabe foi capaz de reduzir o risco de surtos em 77,3% em comparação ao placebo para pacientes com DENMO AQP4-IgG soropositivos, além de ter diminuído em 62,9% a chance de progressão de incapacidade no escore da escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) a partir do *baseline*. Ainda, na análise de sensibilidade do desfecho primário do ECR, a eficácia se manteve quando diferentes definições de surto foram utilizadas. A análise post-hoc que avaliou os dados do N-MOmentum em longo prazo (≥ 4 anos) corroborou com os dados relatados no ECR N-MOmentum visto que o tratamento com inebilizumabe foi associado a uma baixa taxa anualizada de surtos (0,052 surtos/pessoa-ano) na coorte avaliada (pacientes AQP4-IgG soropositivos), além de a maioria desses surtos terem ocorrido no primeiro ano de tratamento com inebilizumabe, e quase todos os pacientes (92%) não apresentaram surtos nos anos subsequentes. Por fim, a análise em subgrupo foi capaz de demonstrar que não há diferença significativa para os desfechos de eficácia em pacientes não asiáticos e asiáticos. Adicionalmente, os eventos adversos mais frequentes foram reações relacionadas à infusão e infecções em geral. No entanto, o inebilizumabe se mostrou seguro por não ter sido associado à descontinuação da dose ou mortes ao longo do estudo, mantendo o perfil de segurança em longo prazo. Em relação à qualidade da evidência, foi considerada moderada para todos os desfechos (tempo até o primeiro surto, taxa de pacientes com surto, incapacidade, lesões ativas em exames de imagem e segurança), exceto para acuidade visual e internações hospitalares que foi considerada baixa.

Avaliação econômica: O demandante propôs uma análise de custo-utilidade do inebilizumabe, comparado a melhor cuidado de suporte. A abordagem apresentada empregou modelo de Markov para avaliar, em ciclos mensais, a ocorrência de surtos e progressão da doença, considerando um horizonte temporal de toda a vida. Como todos os dados de efetividade e segurança são derivados do grupo de 213 participantes do estudo N-MOmentum, a parametrização das curvas de sobrevida apresentadas nesse estudo foi conduzida para definir a taxa anualizada de eventos e viabilizar a avaliação econômica. O resultado da análise apresenta uma RCUI aproximada de R\$ 918 mil/QALY e uma RCEI de cerca de R\$ 749 mil/ano de vida ganho, tendo um ganho de sobrevida de aproximadamente 11 anos, com 9 anos de vida ajustados por qualidade para os pacientes tratados com inebilizumabe em comparação ao cuidado de suporte. O parâmetro de maior impacto na análise de sensibilidade foi o tempo até ocorrência do primeiro surto, que pode elevar a RCUI a aproximadamente R\$ 1,4 milhão/QALY.

Análise de impacto orçamentário: O demandante considerou um aumento progressivo no *market-share* após a

incorporação, partindo de 5% (n = 119) no primeiro ano e atingindo 40% no quinto ano (n = 1228). O impacto orçamentário estimado para incorporação do inebilizumabe no período de 5 anos (2024-2028) foi de R\$ 1,6 bilhão. Ao considerar as variações de prevalência da DENMO na análise de sensibilidade, este valor pode superar R\$ 2,7 bilhões no período. O grupo elaborador desta análise crítica avaliou como subestimados a proporção de pacientes AQP4-IgG positivo e o market share adotados no modelo, e considera que os custos com implementação de técnicas laboratoriais de identificação dos pacientes soropositivos para AQP4-IgG devem ser contabilizados.

Recomendações internacionais: A agência *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, apresenta recomendação inicial de incorporação da tecnologia em questão, com condicionantes. A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra e País de Gales, apresentou avaliação descontinuada do inebilizumabe em janeiro de 2024, não demonstrando justificativa para tal decisão. O demandante citou em seu dossiê que países da Europa, como Alemanha e França, recomendam, por meio de suas agências de ATS, o uso de inebilizumabe para tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica soropositivos para AQP4-IgG. Entretanto, não foi encontrada avaliação da tecnologia na HAS (França) e as agências de ATS da Alemanha (G-BA e IQWiG) emitiram recomendação negativa por não observar comprovação de benefício adicional em relação ao comparador.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectados nove medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com DENMO que são soropositivos para IgG-AQP4. São eles: BAT4406F, divozilimabe e MIL62, anti-CD20 de linfócitos B; eculizumabe e ravulizumabe, inibidores do fator C5 do complemento; edralbrutinibe, inibidor de tirosina quinase BTK; mitoxantrona, modulador de topoisomerase II; satralizumabe, antagonista do receptor de IL-6; telitacicepte, inibidor do ligante estimulador de linfócitos B e inibidor do ligante 13 do fator de necrose tumoral. O eculizumabe possui aprovação pelo FDA e EMA para a indicação. O ravulizumabe e o satralizumabe possuem aprovação para a indicação na Anvisa, EMA e FDA.

Considerações finais: Diante dos resultados apresentados pelas evidências, sugere-se que o inebilizumabe pode ser uma opção terapêutica eficaz e segura no tratamento de pacientes com DENMO e AQP4-IgG positivo. Entretanto, verifica-se que o valor de RCUI apresentada (R\$ 918 mil/QALY) excede o limiar alternativo estabelecido pela Conitec, sendo este três vezes superior ao valor de referência (40.000,00/QALY). Além disso, o impacto orçamentário incremental no período de 5 anos (2024-2028) foi de aproximadamente R\$ 1,6 bilhão.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 18/2024 esteve aberta entre 15 e 24 de março de 2024. Onze pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos consensualmente pelo grupo de inscritos. No relato, a representante titular mencionou que inicialmente apresentou sintomas, como vômitos náuseas e soluços, que não melhoravam. Depois apresentou lesões na pele, similares à manifestação de herpes zoster, além de visão turva seguida por perda de visão e dos movimentos das pernas. Recorreu a várias especialidades médicas e foi submetida a diversos exames e procedimentos. Nenhum tratamento deu resultado, seu estado piorava e os sintomas se somavam. Considerou que melhorou com o uso do inebilizumabe, que vem lhe proporcionando a recuperação da autonomia.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 10 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do inebilizumabe para tratamento de pacientes com DENMO soropositivos para AQP4-IgG no SUS. Para essa recomendação, o Comitê reconheceu o caráter raro e as consequências incapacitantes da doença, no entanto, foram observadas incertezas importantes em relação às evidências clínicas e, principalmente, econômicas. Neste sentido, o Comitê verificou que os seguintes pontos devem ser abordados para a apreciação final da tecnologia: market-share mais factível, reavaliação da população e da porcentagem de pacientes soropositivos para AQP4-IgG, inclusão do custo do teste diagnóstico nos estudos econômico e caracterização dos pacientes incluídos nos estudos utilizados na análise.

Consulta pública: A consulta pública nº 20/2024 ficou vigente entre 09/05/2024 e 28/05/2024, quando foram recebidas 479 contribuições. Destas, 98% (n=470) continham manifestações divergentes da recomendação preliminar da Conitec, logo, favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada. Sobre os seus efeitos positivos e facilidades, destacaram-se melhora na qualidade de vida, redução de surtos, recuperação funcional, efetividade e comodidade posológica. Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, destacaram-se acesso (alto custo e ausência na rede pública) e presença de reações adversas (reações infusionais e aumento do risco de infecções). Algumas contribuições recebidas estavam relacionadas a aspectos técnicos-científicos, em especial aquelas realizadas nos campos de “evidências clínicas” e “estudos econômicos”,

e destacaram melhora clínica, aumento da expectativa de vida e superioridade do medicamento em estudos apresentados. Houve nova proposta de preço pelo demandante após CP, que resultou em RCEI menores.

Nova proposta de preço: O demandante enviou uma contribuição durante a CP nº 20/2024, com proposta de preço de R\$ 126.146,00 por inebilizumabe, apresentação de 3 frascos-ampola 10 mg/ml, via importação direta (sem impostos). Nesse cenário, estima-se uma RCEI de R\$ 512.480,00/AVAQ ganho, com impacto orçamentário incremental de R\$ 91 milhões no 1º ano e R\$ 1,145 bilhão acumulado em 5 anos.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 130ª Reunião Ordinária, no dia 06 de junho de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação de inebilizumabe no tratamento de pacientes adultos com distúrbios do espectro da neuromielite óptica (DENMO) que são soropositivos para a imunoglobulina G antiaquaporina-4 (AQP4-IgG). Para essa decisão, os membros do Comitê levaram em consideração as atualizações das análises econômicas e impacto orçamentário, em virtude do novo preço proposto pelo demandante. Reconheceu-se também a necessidade de elaboração de um PCDT para orientar uma linha de cuidado desses pacientes, incluindo o diagnóstico. Além disso, destacou-se a importância de se avaliar a incorporação do teste AQP4-IgG antes de uma potencial incorporação de medicamentos para pacientes que necessitam desse diagnóstico, como o inebilizumabe. Por fim, apesar da redução de preço do medicamento, o inebilizumabe continuou apresentando uma razão de custo-efetividade incremental muito acima do limiar de custo-efetividade da Conitec e um impacto orçamentário considerado bastante expressivo para o SUS. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 904/2024.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o inebilizumabe no tratamento de pacientes adultos com distúrbios do espectro da neuromielite óptica (DENMO) que são soropositivos para a imunoglobulina G antiaquaporina-4 (AQP4-IgG), publicada no Diário Oficial da União número 123, Seção 1, página 316, em 28 de junho de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED*	Apresentação de 3 frascos-ampola: R\$ 229.355,65 (PMVG sem impostos) Frasco-ampola unitário: R\$ 76.451,89 (PMVG sem impostos)
Preço final proposto para incorporação	Apresentação de 3 frascos-ampola: R\$ 126.146,00 (sem impostos) Frasco-ampola unitário: R\$ 42.048,67 (sem impostos)
Desconto sobre preço CMED*	Desconto de 45% em relação ao PMVG sem impostos
Custo de tratamento por paciente**	R\$ 378.438,00 no 1º ano e R\$ 252.292,00 a cada ano subsequente
RCEI final	R\$ 512.480,00/AVAQ ganho, R\$ 418.443/AV ganho e R\$ 714.235/surto evitado
População estimada	238 pacientes no 1º ano e 1.689 pacientes no 5º ano
Impacto orçamentário	R\$ 91 milhões no 1º ano e R\$ R\$ 1,195 bilhão acumulado em 5 anos

*Preço CMED vigente em junho/2024. ** Considerado apenas o custo de aquisição do inebilizumabe.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

4.1.1 Visão geral da doença

O DENMO (anteriormente conhecido como síndrome de Devic ou neuromielite óptica [NMO]) é um distúrbio inflamatório autoimune raro, crônico do sistema nervoso central (SNC), caracterizado por surtos predominantes de neurite óptica (NO) e mielite transversa longitudinal extensa e que, em menor frequência, também podem afetar o cérebro e o tronco encefálico. Atualmente é reconhecido que a maioria (80% a 90%) dos pacientes que satisfazem os critérios atuais para DENMO vivenciam surtos repetidos separados por períodos de remissão. O intervalo entre os surtos pode ser de semanas, meses ou anos.^{1,2}

A cada surto há acúmulo do déficit neurológico, com recuperação lenta ou parcial, o que leva a incapacidade funcional por sequela motora, dor neuropática, insuficiência respiratória, alteração de consciência, disfunção da bexiga e perda visual.^{3,4} Quando não tratados, estima-se que cerca de 50% dos pacientes estarão dependentes de cadeira de rodas e cegos dentro de cinco anos. Historicamente, a mortalidade por DENMO era de 33% em cinco anos a partir do primeiro surto, porém um estudo conduzido na última década, sugere 9% em seis anos.⁵

4.1.2 Epidemiologia

O DENMO é uma doença que afeta indivíduos em todo o mundo, no entanto, é possível observar diferenças significativas entre populações, sendo as maiores taxas de prevalência e incidência em pacientes não-brancos. Esse fato indica que existem fatores genéticos e ambientais que influenciam na doença.⁶

A média de idade em que a doença se manifesta é de 40 anos, mas pode afetar crianças a partir dos dois anos e adultos até 85 anos, sendo as mulheres mais propensas que os homens a manifestação clínica, com uma frequência que varia de 66% a 88% dos casos. Cabe destacar que a proporção mais relatada nos estudos é de 3 mulheres para cada homem com a doença.⁷⁻¹²

Estima-se que, no mundo, a prevalência de DENMO varie de 0,52 a 4,4 por 100.000 habitantes, sendo considerada uma doença rara⁹. Estudos sugerem que a prevalência seja duas a três vezes maior nas populações negras e asiáticas.^{6,8,13}

No que tange o Brasil, a prevalência estimada em dois estudos variou entre 0,39 e 4,52 por 100.000 habitantes. Em um estudo que coletou dados de um centro em Belo Horizonte entre janeiro de 2000 a fevereiro de 2019, a prevalência de DENMO foi estimada em 4,52 casos por 100.000 habitantes.¹⁴ Já em estudo conduzido em Volta Redonda/Rio de Janeiro, a prevalência foi de 0,39 casos por 100.000 habitantes, com dados coletados entre os anos de 2009 e 2017.¹⁵

4.1.3 Fisiopatologia

Em seus estágios iniciais, o DENMO pode ser confundido com a esclerose múltipla (EM). Embora o DENMO se assemelhe à EM em alguns aspectos, a descoberta de um biomarcador no início dos anos 2000, um autoanticorpo patogênico direcionado à proteína de canal de água aquaporina 4 (AQP4), revolucionou o diagnóstico e a abordagem terapêutica da doença.^{1,2} O AQP4-IgG está presente em até 80% dos pacientes com DENMO.¹⁶

Sabe-se que a aquaporina 4 é uma proteína de canal de água expressa no cérebro, medula e nervos ópticos, mas também podendo se apresentar nos dutos coletores do rim, nas células parietais do estômago, nas vias aéreas, nas glândulas secretoras e no músculo esquelético. Especificamente no cérebro, a AQP4 se localiza em regiões em que há contato com o fluido cérebro-espinhal, nos pés dos astrócitos na barreira hematoencefálica.⁵

A AQP4-IgG patogênica é produzida por células da linhagem B, principalmente uma subpopulação de células B CD19 positivas (CD19+) e CD20 negativas (CD20-), apresentando propriedades morfológicas e fenotípicas de plasmoblastos e plasmócitos.¹⁷ Quando o autoanticorpo AQP4-IgG se liga a proteína AQP4, danifica os astrócitos. Tal dano é mediado por mecanismos dependentes e independentes de complemento. Com a perda da função dos astrócitos, há ausência de suporte para as células vizinhas, como neurônios e oligodendrócitos. Assim, de forma combinada se dá a infiltração de granulócitos, os danos aos oligodendrócitos, a desmielinização e o dano neuronal.¹⁸

4.1.4 Manifestações clínicas

Os sintomas e sequelas dos surtos vão além daqueles que impactam a visão, dentre eles estão os seguintes: narcolepsia, dor, espasmos, náuseas, vômitos, insuficiência respiratória, alteração da consciência, disfunção da bexiga, paralisia, dentre outros. Os pacientes após os surtos da doença não se recuperam completamente e sofrem de forma permanente e acumulativa.¹⁹

Um estudo transversal conduzido por Beekman *et al.*, 2019²⁰, envolvendo 193 pacientes americanos, reportou que 81,5% dos pacientes com DENMO relataram surtos que necessitaram hospitalização, enquanto 18,5% tiveram seus surtos gerenciados em regime ambulatorial. Ainda de acordo com o mesmo estudo, apenas 26,9% dos pacientes não apresentaram recidiva de surtos, enquanto 23,3% relataram seis ou mais recidivas, com dois pacientes apresentando seis ou mais recidivas já no ano anterior a pesquisa. Ao todo, seis pacientes da coorte visitaram um departamento de emergência seis vezes ou mais no ano anterior ao estudo. Os surtos foram relatados como durando menos do que quatro semanas para 49,2%, enquanto 4,1% relataram surtos com duração maior do que seis meses.

4.1.5 Impacto da doença

Por seu caráter limitante ao longo do tempo, o DENMO possui significativo impacto na qualidade de vida dos

pacientes com a doença. Em um estudo conduzido em 2016, e publicado em 2017, que envolveu pacientes com DENMO de uma plataforma *online* intitulada *PatientsLikeMe (PLM) Online Community*, foi possível observar que 59% dos pacientes 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, os quais preencheram os relatórios de qualidade de vida e gravidade dos sintomas.²¹

Adicionalmente, Beekman *et al.* (2019) conduziram um estudo transversal nos Estados Unidos o qual reportou que, no geral, dois terços dos pacientes relataram que o DENMO leva a forte impacto negativo na saúde física (média [desvio padrão {DP}]: 27,1 [39,1]), enquanto o bem-estar emocional foi relativamente inalterado (média [DP]: 54,0 [44,9]) nas escalas utilizadas no estudo. Dor ($r=0,61$) e disfunção intestinal/vesical ($r=0,41$) foram correlacionadas a maior impacto físico negativo na qualidade de vida global. Por sua vez, a capacidade para o trabalho se correlacionou inversamente com a piora da saúde ($r=-0,68$). O aumento da dor, a redução da função sexual, a incapacidade de trabalhar e a redução da qualidade de vida tiveram os maiores impactos negativos no bem-estar emocional. Insatisfação com as opções de tratamento e carga econômica se correlacionaram inversamente com a qualidade de vida.²⁰ Sendo assim, os resultados desses estudos sugerem que a DENMO tem um significativo impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.

4.2 Diagnóstico

Novos critérios que consideram a AQP4-IgG como biomarcador, bem como uma melhor compreensão das características clínicas e radiológicas do DENMO, permitem diagnóstico preciso da doença e sua diferenciação da EM.¹ O *2015 International Panel for NMOSD Diagnosis criteria* (2015 IPND) é o principal critério diagnóstico para DENMO (Tabela 1), sendo recomendado pelo consenso latino-americano publicado em 2020.²²

Tabela 1. Critérios diagnósticos da DENMO.

Critérios diagnósticos para DENMO com AQP4-IgG positivo	1. Pelo menos uma característica clínica maior 2. Teste positivo para AQP4-IgG usando o melhor método de detecção disponível 3. Exclusão de diagnósticos alternativos
Critérios diagnósticos para DENMO sem AQP4-IgG positivo ou com status desconhecido	1. Pelo menos duas características clínicas maiores ocorrendo como resultado de uma ou mais recidivas clínicas e de acordo com todos os seguintes requerimentos: a. Pelo menos uma característica clínica maior deve ser neurite óptica, mielite aguda com mielite transversa longitudinalmente extensa ou síndrome de área postrema b. Disseminação no espaço (duas ou mais características clínicas principais diferentes) c. Preenchimento dos critérios adicionais da RMN, como aplicável 2. Teste negativo para AQP4-IgG usando o melhor método de detecção disponível ou teste não disponível

	3. Exclusão de diagnósticos alternativos
Características clínicas maiores	1. Neurite óptica 2. Mielite aguda 3. Síndrome de área postrema: episódio de soluços inexplicáveis ou náuseas e vômitos 4. Síndrome aguda do tronco cerebral 5. Narcolepsia sintomática ou síndrome clínica diencefálica aguda com lesões diencefálicas típicas de DENMO na RMN 6. Síndrome cerebral sintomática com lesões cerebrais típicas de DENMO
Requisitos adicionais de RMN para DENMO sem AQP4-IgG e DENMO com status AQP4-IgG desconhecido	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: necessário 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 periependimais no tronco cerebral

Fonte: Wingerchuk, 2015; Barros, 2017. ²² DENMO: distúrbio do espectro da neuromielite óptica; AQP4-IgG: imunoglobulina G anti-aquaporina 4; RMN: ressonância magnética nuclear.

Resumidamente, conforme a tabela 1, para o diagnóstico de DENMO em pacientes positivos para AQP4-IgG, o 2015 IPND leva em consideração as características clínicas, a positividade para o AQP4-IgG e a exclusão de diagnósticos alternativos. Para pacientes sem AQP4-IgG positivo, são necessários requisitos adicionais de ressonância magnética nuclear (RMN) para o diagnóstico.

Como mencionado anteriormente, o AQP4-IgG é considerado um biomarcador sérico da doença. O teste recomendado para detecção de AQP4-IgG utiliza a metodologia *Cell Based Assay* (CBA). O dispositivo de teste fornece uma determinação qualitativa ou semiquantitativa, *in vitro*, de anticorpos humanos de classe IgG anti-AQP4 em amostras de pacientes para apoiar o diagnóstico do DENMO. A especificidade clínica do teste é de 100% e a sensibilidade para neuromielite óptica é de 78% para amostras de soro e plasma.²³

Atualmente não há um teste específico para diagnóstico do DENMO no SUS, o que dificulta e prolonga o diagnóstico dos pacientes com DENMO no Brasil. No caso de status AQP4 desconhecido/não disponível, deve-se empregar os critérios de 2015 do IPND (Tabela 1).

Para fins de diferenciação entre EM e DENMO, além do biomarcador de autoanticorpo patogênico direcionado à AQP4-IgG, um artigo recente publicado por Cortese *et al.*, 2023, forneceu mais evidências de diferenciação entre as duas doenças. Pode-se concluir neste estudo que a combinação da presença de lesões corticais, sinal da veia central e variações nos marcadores do nervo óptico alcançam uma alta precisão na distinção de EM do DENMO com AQP4-IgG positivo. Tais

marcadores são valiosos para apoiar o diagnóstico diferencial, especialmente quando o paciente se encontra fora da fase aguda, quando o teste sorológico não está disponível ou é ambíguo, ou há suspeita de um resultado sorológico falso-negativo.²⁴

4.3 Tratamento recomendado

Até o momento, não existe cura para o DENMO.²⁵ O objetivo principal do tratamento é prevenir a ocorrência de surtos e reduzir a gravidade desses, de forma a diminuir os prejuízos neurológicos que resultariam de surtos sucessivos.^{22,26} Ainda, no cenário do SUS, não há um protocolo de tratamento e cuidado ou alternativas terapêuticas específicas para a doença.

4.3.1 Diretrizes internacionais

Segundo a *National Multiple Sclerosis Society* de 2021, apenas três tecnologias são aprovadas e indicadas para o tratamento do DENMO pelo *Food and Drug Administration* [FDA]. Podem ser citados o eculizumabe, o satralizumabe e o inebilizumabe. Além desses, são usados *off-label* a azatioprina, o micofenolato de mofetila, a prednisona e o rituximabe.²⁵

Na mesma linha, o *International Delphi Consensus*, publicado em 2023, recomenda o uso de inebilizumabe, com 100% de concordância por parte dos especialistas que participaram da diretriz, 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. Ainda, eculizumabe foi recomendado na mesma indicação com 77,8% de concordância e satralizumabe foi recomendado para pacientes adolescentes e adultos, nas mesmas condições, com 94,4% de concordância entre os especialistas. A diretriz preconiza ainda que os tratamentos citados devem ser utilizados em monoterapia para reduzir o risco de eventos adversos (EAs) adicionais do uso concomitante com terapias imunossupressoras (83,3% de concordância).²⁷

4.3.2 Diretrizes da América Latina

De acordo com a diretriz latino-americana para DENMO, publicada em 2020, o uso de metilprednisolona intravenosa é recomendado nos surtos agudos e tem como objetivo reduzir a inflamação do SNC. Após a metilprednisolona intravenosa, é recomendado um curso de corticosteroide oral por duas a oito semanas, de acordo com a gravidade do surto. O objetivo do corticosteroide oral é tentar manter o controle da inflamação, para evitar outro surto precoce ou rebote do surto inicial. Caso o paciente não responda ou apresente resposta parcial em cinco dias a partir do início do surto, com ou sem uso prévio de metilprednisolona intravenosa, sugere-se que o uso de plasmaferese ou imunoadsorção possa ser benéfico. Em caso de surtos graves também se recomenda o uso de plasmaferese.²⁸

Atualmente, 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, que têm sido as terapias mais comumente empregadas.²⁸ Destaca-se que, além das evidências limitadas em termos de perfil de eficácia observado para esses agentes, os frequentes EAs também podem limitar o respectivo uso.^{29–}

31

Quando há falha ou resposta subótima aos imunossuppressores utilizados na prática clínica, recomenda-se o uso de inebilizumabe, eculizumabe ou satralizumabe.²⁸ É importante destacar que tais recomendações consideraram também a disponibilidade terapêutica na América Latina.²⁸

4.3.3 Tratamento no Brasil

Atualmente, o tratamento do DENMO 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.²⁸ Dessas opções, rituximabe, azatioprina, micofenolato de mofetila e eculizumabe, apesar da utilização na prática clínica, até o momento, são de uso *off-label* no Brasil, não havendo indicação para o tratamento do DENMO.

No Brasil, os tratamentos para DENMO atualmente registrados são inebilizumabe, ravulizumabe e satralizumabe, conforme descrito abaixo:^{32,33}

- 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.

No entanto, nenhuma dessas terapias está disponível no SUS para manejo desses pacientes.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Inebilizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga de forma específica à proteína de superfície CD19.³² O CD19 é um antígeno de superfície encontrado em células B em diferentes estágios de maturação, incluindo plasmoblastos e algumas células plasmáticas.³⁴ Ao se ligar a esse antígeno de superfície dos linfócitos B (CD19), inebilizumabe leva à depleção dessas células por meio de citólise celular dependente de anticorpos e fagocitose celular dependente de

anticorpos. Os autoanticorpos anti-AQP4 são primariamente produzidos por plasmoblastos e células plasmáticas e contribuem para a patogênese do DENMO por meio de diferentes mecanismos. Dessa forma, a depleção celular por meio da ligação de inebilizumabe ao antígeno CD19 tem impacto direto sobre células biologicamente relevantes para a patogênese da doença.^{35,36}

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Inebilizumabe
Nome comercial	Uplizna®
Apresentação	Cartucho com 3 frascos-ampola contendo 10 mL de solução para diluição para infusão na concentração de 10 mg/mL cada. Cada frasco-ampola contém 100 mg de inebilizumabe em 10 mL de solução.
Detentor do registro	Horizon Therapeutics Brasil Ltda
Fabricante	Horizon Therapeutics
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com distúrbios do DENMO que são soropositivos para AQP4-IgG.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com DENMO positivos para AQP4-IgG.
Posologia e Forma de Administração	A dose inicial de inebilizumabe é de 300 mg por infusão intravenosa, seguida de uma segunda infusão intravenosa de 300 mg duas semanas após a primeira. A dose de manutenção recomendada é de 300 mg a cada seis meses, também através de infusão intravenosa.
Patente	Não foram identificados documentos patentários relacionados à formulação e produto deste medicamento.*

* Para mais informações, consultar o apêndice 1.

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de DENMO e com acesso a suporte médico apropriado para o manejo de reações graves potenciais, como reações graves relacionadas à infusão. O paciente deve ser monitorado quanto a reações à infusão durante e por pelo menos uma hora após a conclusão da infusão. 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 inebilizumabe.³⁷

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 ativas.³⁷

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 subsequentes. 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%).³⁷

5.1 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS) e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas, bem como o preço do inebilizumabe sugerido para incorporação pelo demandante na proposta submetida à avaliação da Conitec (Quadro 2).

Quadro 2. Preço da tecnologia.

Medicamento	Preço proposto pelo demandante ¹	PMVG sem impostos ²	PMVG 0% ²	PMVG 18% ²	Preço praticado em compras públicas ³
10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 3 FA VD TRANS X 10ML	R\$ 233.525,78	R\$ 219.479,08	R\$ 245.816,61	R\$ 308.035,50	NE ⁴
Custo unitário de inebilizumabe	R\$ 77.841,92	R\$ 73.159,69	R\$ 81.938,87	R\$ 102.678,50	-

Legenda: SOL: solução; DIL: diluição; INFUS: infusão; CT: cartucho; FA: frasco-ampola; VD: vidro; TRANS: transparente. NE: Não encontrado.

¹ Preço considerando importação direta (sem impostos), proposto no dossiê inicial;
² Tabela CMED publicada em 05/03/2024;
³ Preço unitário de menor valor das compras realizadas no seguinte período: 11-08-2022 a 11/02/2024, via BPS;
⁴ Registro não encontrado. Os registros exibidos especificam as compras realizadas no seguinte período: 19-09-2022 a 19/03/2024

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante Horizon Therapeutics sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do inebilizumabe para o tratamento no tratamento de pacientes com DENMO positivos para AQP4-IgG, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante considerou a seguinte pergunta de pesquisa em sua avaliação: “(inebilizumabe) é eficaz, seguro e demonstra custo-utilidade no tratamento de pacientes adultos com DENMO soropositivos para AQP4-IgG?”. O grupo elaborador considera que a pergunta foi formulada de maneira apropriada.

Quanto à pergunta PICO, observa-se que o demandante a formulou considerando apenas o placebo como comparador mais adequado, justificando que não há no SUS uma terapia específica para pacientes com DENMO. Entretanto, dentre a terapêutica utilizada, há o uso de imunossupressores (prednisona e prednisolona) em casos de surtos. Sendo assim, tanto na intervenção quanto no comparador, podem ser consideradas evidências que usam imunossupressores como cointervenção. Diante disso, o grupo elaborador propôs algumas modificações, as quais são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS

PICO	Demandante	NATS
P - População	Pacientes adultos com DENMO soropositivos para AQP4-IgG	Idem
I – Intervenção	Inebilizumabe	Inebilizumabe como monoterapia ou em cointervenção com imunossupressores (prednisona ou prednisolona)
C - Comparação	Placebo	Placebo como monoterapia ou em cointervenção com imunossupressores (prednisona ou prednisolona)
O – Desfechos	Taxa e tempo até surtos, incapacidade, acuidade visual, lesões ativas, internações hospitalares, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.	Idem

No aspecto metodológico, para identificar as evidências, o demandante realizou uma extensa busca nas bases The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e Embase. Também foram citadas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados, no Google® e outras ferramentas online, além de buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. Não há qualquer referência no dossiê quanto a buscas em registros de ensaios clínicos (*ClinicalTrials.gov*).

As estratégias de busca foram amplas (págs. 44 e 45 do dossiê), utilizando termos adequados para a doença e para a intervenção, sem restrições de datas, idioma ou filtros de delineamento de estudo, o que permite a captura de estudos relevantes para a análise.

O dossiê apresenta critérios de inclusão e de exclusão. Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às

seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs de fase II e III;
- Incluindo pacientes adultos com DENMO soropositivos para AQP4-IgG em uso de inebilizumabe.

Os critérios de exclusão estabelecidos foram: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de fase I, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica, estudos sem comparador. A seleção e a extração dos dados dos estudos incluídos foram feitas por dois revisores independentes, com divergências resolvidas por um terceiro revisor, o que minimiza o risco de viés na seleção e na extração de dados.

Foi apresentado fluxograma com os resultados do processo de busca e elegibilidade (pág. 48 do dossiê) informando que, após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 384 citações foram localizadas. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 27 citações foram selecionadas para leitura na íntegra. Destas, quatro estudos foram selecionados e incluídos (resultados iniciais do estudo N-Momentum, uma análise de sensibilidade do desfecho primário, uma avaliação em longo prazo (≥ 4 anos) do N-MOmentum e uma análise de subgrupo em pacientes asiáticos).

O demandante também incluiu seis evidências adicionais encontradas durante a busca que haviam sido publicadas apenas como formato de resumo de congresso, ou cujos desfechos não foram descritos na pergunta PICO, não sendo elegíveis para inclusão na íntegra. Esses estudos foram considerados apenas como fonte de informação adicional.

A avaliação do risco de viés apresentada pelo demandante utilizou a ferramenta RoB 2.0 para análise dos ECRs, o que pode ser considerado adequado. Em relação à avaliação da certeza da evidência, o demandante utilizou a ferramenta adequada, GRADE, referência para essa finalidade. Os estudos incluídos pelo demandante foram considerados de baixo risco de viés. Já a qualidade da evidência forneceu confiança alta para os desfechos de tempo e taxa de surtos, incapacidade, lesões ativas, internações e segurança, sendo o único desfecho de certeza moderada o de acuidade visual. O grupo elaborador optou por conduzir uma nova análise do risco de viés e avaliação da certeza de evidência em virtude da nova busca e seleção de estudos exigida devido as alterações na PICO.

O demandante concluiu que os estudos em geral mostram benefício clínico do inebilizumabe frente ao placebo no tratamento de pacientes com DENMO soropositivos para AQP4-IgG, destacando a atual necessidade médica não atendida.

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Com base na pergunta PICO reformulada pelo grupo elaborador (tabela 2), foram realizadas buscas nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), Central (via Cochrane Library), Cochrane reviews, LILACS (via BVS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). A busca foi realizada entre 8 e 9 de fevereiro de 2024, segundo critérios

de inclusão e exclusão definidos pelo demandante. O Quadro 3 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Nº de publicações encontradas
MEDLINE (via Pubmed)	((("Neuromyelitis Optica"[Mesh] OR "Neuromyelitis Optica" OR "NMO Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders" OR "Devic Neuromyelitis Optica" OR "Devic Neuromyelitis Opticas" OR "Neuromyelitis Optica, Devic" OR "Neuromyelitis Opticas, Devic" OR "Devic's Disease" OR "Devics Disease" OR "Disease, Devic's" OR "Devic Disease" OR "Disease, Devic" OR "Devic Syndrome" OR "Syndrome, Devic" OR "Devic's Syndrome" OR "Devics Syndrome" OR "Syndrome, Devic's" OR "Devic's Neuromyelitis Optica" OR "Devics Neuromyelitis Optica" OR "Neuromyelitis Optica, Devic's" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders") AND ("inebilizumab" [Supplementary Concept] OR "inebilizumab" OR "MEDI-551" OR "MEDI551"))	113
EMBASE (via Elsevier)	('myelo optic neuropathy'/exp OR 'devic disease' OR 'devic syndrome' OR 'myelo optic neuropathy' OR 'myelo opticoneuropathy' OR 'myelo optic neuropathy' OR 'myelo opticoneuropathy' OR 'neuromyelitis optica' OR 'neuromyelitis optica spectrum disorder' OR 'neuropticomylitis' OR 'optic neuromyelitis') AND ('inebilizumab'/exp OR 'inebilizumab' OR 'inebilizumab cdon' OR 'inebilizumab-cdon' OR 'medi 551' OR 'medi551' OR 'mt 0551' OR 'mt0551' OR 'uplizna' OR 'vib 0551' OR 'vib0551') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	138
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 "inebilizumab" OR "MEDI-551" OR "MEDI551" #3 AND #4	0
LILACS (via BVS)	((("Neuromielite Óptica" OR "Neuromyelitis Optica" OR "Neuromielitis Óptica" OR "Doença de Devic" OR "Neuromielite Óptica de Devic") AND ("inebilizumab" OR "MEDI-551" OR "MEDI551" OR "inebilizumabe"))	0
CRD	(Neuromyelitis Optica) AND (inebilizumab OR MEDI-551 OR MEDI551)	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 251 citações de estudos. Destas, 39 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 14 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 5 estudos. A Figura 1 resume o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.

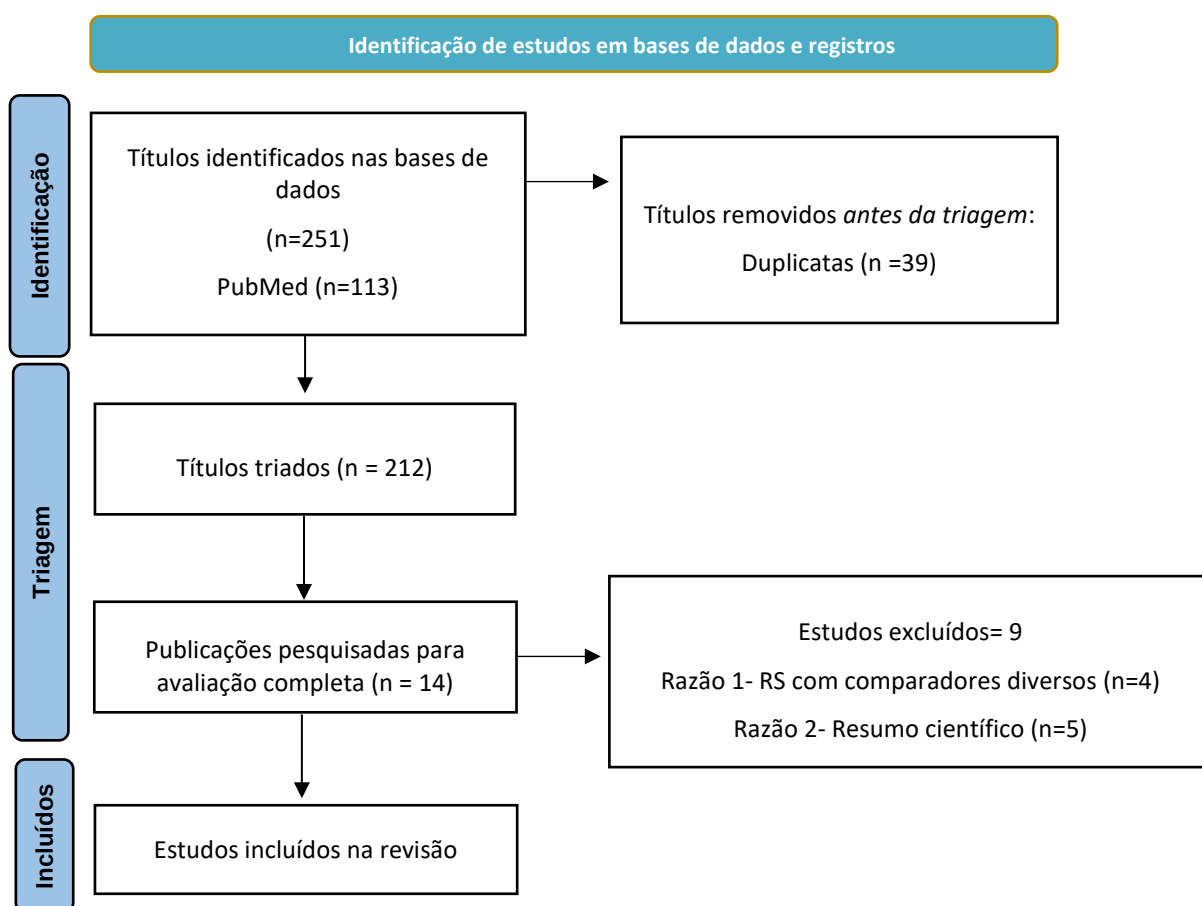


Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade.

A reprodução da busca pelo NATS alcançou resultados semelhantes aos apresentados pelo demandante, sendo que, das cinco evidências incluídas pelo grupo elaborador, quatro estavam presentes no dossiê do demandante.

6.3 Caracterização dos estudos

Cinco publicações foram incluídas, sendo que quatro evidências também foram incluídas pelo demandante³⁸⁻⁴¹, além de um estudo evidenciado na busca realizada pelo grupo elaborador⁴². Na tabela 3, estão apresentadas as principais características destas publicações.

Todos os estudos reportam dados do estudo N-MOmentum. Tais artigos apresentaram os resultados iniciais, uma análise de sensibilidade do desfecho primário, uma avaliação em longo prazo (≥ 4 anos) do N-Momentum, uma análise de subgrupo em pacientes asiáticos e uma análise post-hoc dos desfechos de incapacidade.

Tabela 3. Características dos estudos incluídos.

Estudos	Desenho	População	Intervenção e comparador	Desfechos
Cree e cols. 2019	ECR fase II/III	231 pacientes adultos com DENMO com AQP4-IgG positivo	Inebilizumabe (175) e placebo (56)	Tempo até ocorrência de um surto de DENMO; Piora em EDSS; variação a partir do baseline no escore binocular de acuidade visual de baixo contraste; número total cumulativo de lesões ativas em RMN; número de internações hospitalares; Segurança.
Cree e cols. 2021	Análises de sensibilidade e subgrupo do ECR NMOmentum	Idem à Cree e cols. 2019	Inebilizumabe e placebo	Tempo até ocorrência de um surto de DENMO.
Rensel e cols. 2022	Análise post-hoc do ECR NMOmentum	75 pacientes AQP4-IgG positivos recebendo inebilizumabe por ≥ 4 anos	Inebilizumabe e placebo	Porcentagem de pacientes livres de surtos; taxa anualizada de surtos; variação em relação ao baseline na contagem de células B; variação em relação ao baseline do escore EDSS; Segurança.
Fujihara e cols. 2023	Análise de subgrupo do ECR NMOmentum	Idem à Cree e cols. 2019	Inebilizumabe e placebo	Risco de desenvolver surto; taxa livre de surtos; piora em EDSS; variação a partir do baseline no escore binocular de acuidade visual de baixo contraste; número total cumulativo de lesões ativas em RMN; número de internações hospitalares; Segurança.
Marignier e cols. 2021	Análise post- hoc das escalas de incapacidade	230 pacientes adultos com DENMO com AQP4-IgG positivo	Inebilizumabe (174) e placebo (56)	Piora em EDSS; Variação de pontuação na escala mRS.

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante

6.4 Risco de viés dos estudos selecionados pelo NATS

Para a avaliação dos ECRs, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0, que analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou com algumas preocupações.

A avaliação do risco de viés foi realizada apenas com um estudo (Cree e cols. 2019)⁴¹, pois todos os estudos são uma extensão desse estudo principal. A avaliação do risco de viés é apresentada na Figura 2.⁴¹

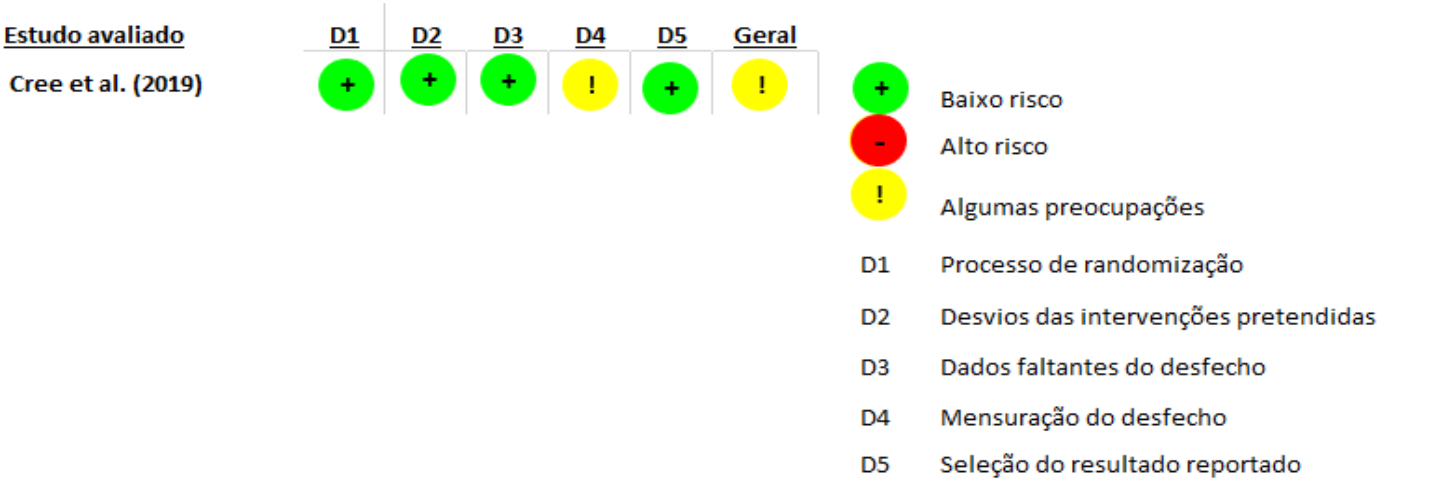


Figura 2. Avaliação do risco de viés.

O estudo apresentou algumas preocupações relacionadas com o domínio mensuração do desfecho, devido certo grau de subjetividade na avaliação dos desfechos (acuidade visual relacionada a relato autorreportado).

6.5 Efeitos desejáveis da tecnologia

Taxa e tempo até surtos

No estudo de Cree e cols.,⁴¹ ao final do acompanhamento de 197 dias, no grupo de pacientes soropositivos para AQP4-IgG, 11% (n=18/161) dos que receberam inebilizumabe tiveram um surto em comparação com 42% (n=22/52) dos que receberam placebo, representando uma redução do risco de surto de 77,3% com o uso de inebilizumabe em comparação com placebo (HR: 0,227; IC 95%: 0,121 a 0,423]; p-valor<0,0001). A probabilidade de não ter um surto foi de 87,6% no grupo inebilizumabe e de 56,6% no grupo placebo. O número necessário para tratar foi de 3,23 (IC 95%: 2,72 a 4,54).

A avaliação de longo prazo (≥4 anos) no estudo Rensel e cols.³⁹ demonstrou que, ao todo, ocorreram 26 surtos adjudicados nessa coorte, sendo que oito ocorreram durante a fase controlada randomizada no grupo placebo (antes do início do tratamento com inebilizumabe). Além disso, 18 surtos ocorreram em 13 pacientes durante o tratamento com inebilizumabe (taxa anualizada de surtos: 0,052 surtos/pessoa-ano [IC 95%: 0,029 a 0,092]). Cinco surtos (28%) foram classificados como maiores em gravidade, quatro deles tendo ocorrido durante o primeiro ano de tratamento. Dos surtos restantes, onze (61%) foram menores, enquanto a gravidade não foi capturada para os outros dois (11%). A maioria dos

surtos que ocorreram após o início do inebilizumabe foram registrados no primeiro ano de tratamento (67%); dez pacientes sofreram ≥ 1 surto durante o ano um. Nos anos subsequentes seis surtos ocorreram (33%), com um surto em cada seis pacientes. Dos pacientes incluídos, 83% (n=62) ficaram livres de surtos durante ≥ 4 anos de tratamento com inebilizumabe. Após receber inebilizumabe por um ano, 92% (n=69) dos pacientes ficaram livres de surtos durante o restante do período de acompanhamento. A probabilidade de pacientes livres de surtos foi de 87% no ano um e permaneceu estável nos anos subsequentes.

Fujihara e cols.,⁴⁰ em sua análise de subgrupo, demonstraram que, no subgrupo de pacientes asiáticos que receberam inebilizumabe durante a fase randomizada, o risco de surtos de DENMO foi reduzido de forma significativa quando comparado aos pacientes que receberam placebo considerando a população ITT (HR: 0,202 [IC 95%: 0,061 a 0,663]). Para os pacientes asiáticos com DENMO AQP4-IgG soropositivos, também foi possível observar redução significativa no risco de desenvolver um surto (HR: 0,198 [IC 95%: 0,060 a 0,653]), com um aumento correspondente a 45% na taxa livre de surtos em 28 semanas (população ITT: 82,1% para inebilizumabe versus 37,5% para placebo; população AQP4- IgG soropositiva: 83,8% para inebilizumabe versus 37,5% para placebo).

Semelhante aos resultados do subgrupo asiático, o risco de surtos de DENMO foi reduzido em pacientes não asiáticos que receberam inebilizumabe versus placebo (população ITT, HR: 0,261 [IC 95%: 0,129 a 0,531]; população AQP4-IgG soropositiva, HR: 0,218 [IC 95%: 0,104 a 0,457]), com taxa livre de surtos às 28 semanas de 89,6% para inebilizumabe versus 64,6% para placebo e na população AQP4-IgG soropositiva de 90,3% para inebilizumabe versus 61,4% para placebo. As taxas de surto de DENMO para o grupo de pacientes que recebeu inebilizumabe foram comparáveis entre os subgrupos asiáticos e não asiáticos, enquanto as do grupo placebo foram mais elevadas no subgrupo asiático versus o subgrupo não asiático.

Cree e cols.³⁸, em suas análises de sensibilidade, inferiram que, de acordo com a decisão da maioria do comitê responsável, 11,2% (n=18/161) dos pacientes que receberam inebilizumabe e 42,3% (n=22/52) que receberam placebo sofreram surtos. A redução do risco para inebilizumabe versus placebo foi de 77,3% (HR: 0,227 [IC 95%: 0,121 a 0,423]; p-valor<0,0001), esse cenário foi semelhante quando se considerou os surtos determinados pelos investigadores (inebilizumabe: 13,7% versus placebo: 44,2%; HR: 0,262 [IC 95%: 0,146 a 0,470] p-valor<0,0001). Ainda, a redução no risco de surto com inebilizumabe versus placebo foi significativa em todas as análises de sensibilidade e subgrupo. O HR para todas as análises de sensibilidade e subgrupos foi $\leq 0,4$ (p-valor $\leq 0,0016$) para o grupo inebilizumabe em comparação com o grupo placebo.

Incapacidade

Cree e cols.⁴¹ relataram uma menor proporção de pacientes com piora do escore na escala EDSS a partir do baseline com inebilizumabe que com placebo, sendo a piora observada em 16% (n=25/16) dos que receberam inebilizumabe e 35% (n=18/52) dos que receberam placebo (OR: 0,371 (IC95% 0,181 a 0,763; p-valor<0,0070).

Rensel e cols.³⁹ demonstraram que a incapacidade quantificada pela escala EDSS permaneceu estável durante ≥ 4 anos após o início do inebilizumabe, sendo que a variação mediana a partir do baseline na escala EDSS foi de $\leq 0,5$ após o início do inebilizumabe durante todo o período de acompanhamento.

Fujihara e cols.⁴⁰ inferiram que a taxa de piora a partir do baseline na EDSS na última visita da fase controlada randomizada apresenta-se menor no grupo inebilizumabe (15,4%, $n=6/39$) do que no grupo placebo (25%, $n=2/8$) no subgrupo de pacientes asiáticos, comparando os subgrupos a piora a partir do baseline na EDSS na última visita para o subgrupo asiático apresenta OR: 0,583 (IC 95%: 0,094 a 3,631) versus OR: 0,328 (IC 95%: 0,153 a 0,703) para o subgrupo não asiático.

Marignier e cols.⁴² conduziram 3 análises post hoc, na tentativa de mitigar efeitos de confusão, que demonstraram risco reduzido de piora na escala EDSS. Na primeira análise, o risco de piora na escala EDSS foi menor no grupo inebilizumabe em relação ao grupo placebo (OR: 0,284; IC 95%: 0,129–0,625; $p=0,0018$). As outras 2 análises foram realizadas para avaliar a progressão da incapacidade em 3 meses, sendo que a proporção de participantes com progressão da incapacidade em 3 meses ao final do período de randomização foi menor no grupo inebilizumabe (OR: 0,220; IC 95%: 0,069–0,701; $p = 0,0105$). Importante ressaltar que os resultados foram semelhantes quando a progressão da incapacidade em 3 meses foi definida durante o período de randomização, tendo uma proporção de participantes com progressão da incapacidade de 14,3% no grupo placebo e 5,7% no grupo inebilizumabe (62,5% risco reprodução; FC: 0,375; IC 95%: 0,148–0,952; $p = 0,0390$). Este estudo também utilizou a escala mRS, sendo que os resultados apontam que os escores da mRS no final do período de randomização foram melhores no grupo inebilizumabe do que no grupo placebo em 51,5% dos casos, iguais em 21,9% dos casos e piores em 26,6% dos casos. Os participantes tratados com inebilizumabe tiveram 66,3% mais probabilidade de relatar menor incapacidade no final do período de randomização em comparação com o grupo placebo (OR: 1,663; IC 95%: 1,195–2,385; $p = 0,0023$).

Proporções semelhantes de participantes não apresentaram sintomas ou nenhuma incapacidade significativa (pontuação mRS < 2) no início do estudo nos grupos inebilizumabe (46,6%) e placebo (41,1%). Ao final do período de randomização, a proporção de participantes sem perda significativa da capacidade permaneceu estável no grupo inebilizumabe (48,3%), demonstrando redução apenas no grupo placebo (33,9%).

Acuidade visual

No estudo de Cree e cols.,³⁸ não foi relatada diferença significativa na variação da pontuação binocular de acuidade visual de baixo contraste a partir do baseline entre os grupos de tratamento, sendo que no grupo inebilizumabe ($n=158/161$) a variação MMQ (EP) foi de 0,562 (0,572) e no grupo placebo ($n=52/52$) a variação MMQ (EP) foi de 0,600 (0,999), resultado na diferença de -0,038 (IC95% -2,312 a 2,236; $p\text{-valor}<0,97$).

Fujihara e cols.⁴⁰ inferiram que não houve diferença notável na variação da pontuação de acuidade visual binocular de baixo contraste entre o grupo inebilizumabe (MMQ (EP): 0,008 (2,449)) e o grupo placebo (MMQ (EP): 0,631

(3,414)) no subgrupo asiático. Na comparação dos subgrupos, a variação na pontuação de acuidade visual binocular de baixo contraste na última consulta, apresentou diferença da média dos mínimos quadrados (MMQ): -0,624 (IC 95%: -5,955 a 4,708) no grupo asiático versus 0,288 (IC 95%: -2,110 a 2,686) no grupo não asiático.

Lesões ativas

Cree e cols.⁴¹ apontaram que a contagem cumulativa de lesões ativas em RMN foi menor no grupo inebilizumabe (n=74/161) com média (DP) de 1,7 (1,0) do que no grupo placebo (n=31/52) com média (DP) de 2,3 (1,3) (RR: 0,568; IC95% 0,385 a 0,836; p-valor<0,0042).

No estudo de Fujihara e cols.⁴⁰, o número cumulativo de lesões ativas de RMN tenderam a ser menores no grupo inebilizumabe (n=21/174, média (DP): 2,00 (1,10)) do que no grupo placebo (n=6/56, média (DP): 1,67 (0,82)) no subgrupo de pacientes asiáticos. Comparando os subgrupos, o número cumulativo de lesões ativas de RMN apresenta razão de taxas: 0,887 (IC 95%: 0,385 a 2,043) no subgrupo asiático versus 0,489 (IC 95%: 0,318 a 0,752) no subgrupo não asiático.

Internações hospitalares

Cree e cols.⁴¹ apontaram que o número cumulativo de hospitalizações relacionadas ao DENMO foi menor no grupo inebilizumabe (n=8/161) com média (DP) de 1,0 (0,0) do que no grupo placebo (n=7/52) com média (DP) de 1,4 (0,8) (RR: 0,258; IC95% 0,090 a 0,738; p-valor<0,0012).

O estudo de Fujihara e cols.⁴⁰ demonstrou que o número cumulativo de internações hospitalares relacionadas a DENMO foi menor no grupo inebilizumabe (2/174) em relação ao grupo placebo (1/56), com razão de taxas: 0,216 (IC 95%: 0,014 a 3,457) para o subgrupo asiático versus 0,320 (IC 95%: 0,117 a 0,877) no subgrupo não asiático.

6.6 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos (EAs)

No estudo de Cree e cols.,³⁸ os EAs ocorreram em 73% (n=117/161) dos pacientes que receberam inebilizumabe e 71% (n=37/52) dos que receberam placebo. A maioria dos EAs relatados com inebilizumabe ocorreu em uma frequência semelhante à do placebo, incluindo reação relacionada à infusão. Infecção do trato urinário, artralgia, dor nas costas, cefaleia, queda, hipoestesia, cistite e dor ocular foram nominalmente mais frequentes com inebilizumabe. EAs graves ocorreram em 4% (n=6/161) dos pacientes que receberam inebilizumabe e 10% (5/52) dos que receberam placebo. Nenhum EA grave foi relatado em mais de um paciente e nenhuma morte ocorreu durante toda a fase controlada randomizada.

Rensel e cols.³⁹ apontaram que 93% (n=70) dos pacientes apresentaram algum EA emergente do tratamento; 39%

(n=29) tiveram ≥ 1 EA emergente do tratamento considerados relacionados ao inebilizumabe. EAs graves emergentes do tratamento ocorreram em 9% (n=7) dos pacientes; 3% (n=2) tiveram um EA grave emergente do tratamento considerado relacionado ao tratamento do estudo. Ainda, 5% (n=4) dos pacientes tiveram ≥ 1 evento que levou à interrupção da dose. Não foram relatados EAs relacionados ao tratamento que levaram à descontinuação e não ocorreram mortes. Destaca-se que 83% (n=62) dos pacientes vivenciaram um EA de interesse especial, sendo que reações relacionadas à infusão e infecções foram os EAs de interesse especial mais comumente relatados. Do total de 866 infusões administradas, ocorreram 27 (3%) EAs relacionados à infusão, com reações relacionadas à infusão ocorrendo a uma taxa de 13,9 eventos por 100 pessoa-ano. Nenhuma reação relacionada à infusão foi de grau ≥ 3 . Interrupções de dose devido a reações relacionadas à infusão ocorreram em três pacientes.

No estudo de Fujihara e cols.⁴⁰, os EAs emergentes do tratamento observados em mais de 10% dos pacientes, nos subgrupos asiáticos e não asiáticos, foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, reação relacionada à infusão, artralgia e dor nas costas; no entanto, a taxa de artralgia foi numericamente maior no subgrupo asiático do que no subgrupo não asiático (32,6% versus 13,4%). A infecção do trato urinário ocorreu em 4,3% dos pacientes do subgrupo asiático e 31,8% no subgrupo não asiático. A proporção de pelo menos um EA grave emergente do tratamento e/ou EA emergente do tratamento de grau ≥ 3 foi de 15,2% no subgrupo asiático, enquanto a proporção foi duas vezes maior no subgrupo não asiático, chegando a 35,2%. No subgrupo de pacientes asiáticos, nenhum EA grave emergente do tratamento foi observado em mais de dois pacientes e nenhuma morte ocorreu. Já no subgrupo não asiático, o EA grave emergente do tratamento mais frequente foi a infecção do trato urinário (4,5%). Houve três mortes durante o período aberto: uma devido a complicações de surto grave de DENMO; um por pneumonia por COVID-19; e um de pneumonia adquirida no hospital, associada à ventilação mecânica, associada a um processo do SNC de etiologia desconhecida.

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências, foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foram incluídos nesta análise os desfechos avaliados no estudo pivotal⁴¹ (fase fechada do estudo) em pacientes com DENMO com AQP4-IgG positivo: tempo até o primeiro surto, taxa de pacientes com surto, incapacidade, acuidade visual, lesões ativas em exames de imagem, internações hospitalares e segurança.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada moderada para todos os desfechos, exceto para acuidade visual e internações hospitalares (certeza geral baixa). O principal motivo para redução da qualidade foi a imprecisão, devido à amplitude de intervalo de confiança (com amostra obtida menor que a calculada), além de valores de IC95% que perpassavam o valor nulo. Uma análise completa está disponível no Quadro 4.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência.

Avaliação da certeza de evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento de estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Inebilizumabe	Melhor cuidado de suporte (placebo)	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Tempo até surto (seguimento: 197 dias)												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhuma	18/161 (11.2%)	22/52 (42.3%)	HR 0,227 (0,121 a 0,423)	306 menos por 1.000 (de 359 menos a 215 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Incapacidade (seguimento: 197 dias; avaliado com: EDSS)												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhuma	25/161 (15.5%)	18/52 (34.6%)	OR 0,371 (0,181 a 0,763)	182 menos por 1.000 (de 259 menos a 58 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Acuidade visual (seguimento: 197 dias)												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{a,b}	nenhuma	Sem diferença significativa; no grupo inebilizumabe (n=158/161) a variação MMQ (EP) foi de 0,562 (0,572) e no grupo placebo (n=52/52) a variação MMQ (EP) foi de 0,600 (0,999), resultado na diferença de -0,038 (IC95% -2,312 a 2,236).				⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Lesões ativas em exame de imagem (seguimento: 197 dias)												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhuma	74/161 (46.0%)	31/52 (59.6%)	RR 0,568 (0,385 a 0,836)	258 menos por 1.000 (de 367 menos a 98 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Internações hospitalares (seguimento: 197 dias)												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{a,c}	nenhuma	8/161 (5,0%)	7/52 (13,5%)	RR 0,258 (0,090 a 0,738)	100 menos por 1.000 (de 123 menos a 35 menos)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos (seguimento: 197 dias)												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhuma	Ocorreram em 73% (n=117/161) dos pacientes que receberam inebilizumabe e 71% (n=37/52) dos que receberam placebo. EAs graves ocorreram em 4% (n=6/161) dos pacientes que receberam inebilizumabe e 10% (5/52) dos que receberam placebo.				⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

ECR: Ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RR: risco relativo.

Legendas: a. Amostra obtida é menor que a calculada; b. IC perpassa o valor nulo; c. Elevada amplitude do IC.

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Ao considerar os efeitos desejáveis e indesejáveis do inebilizumabe, observa-se uma inclinação favorável em direção aos benefícios do tratamento, especialmente quando se leva em consideração o grau debilitante e progressivo do DENMO e a limitada disponibilidade de opções terapêuticas eficazes e seguras para essa população. A capacidade de reduzir significativamente o risco de surtos (qualidade moderada) e de progressão da incapacidade (qualidade moderada), mantendo um perfil de segurança aceitável, predispõe o inebilizumabe como uma opção terapêutica promissora para a gestão do DENMO AQP4-IgG soropositivo. Além de que a diminuição no número de lesões ativas em exames de RMN (qualidade moderada) e a redução das hospitalizações (qualidade baixa) relacionadas ao DENMO reforçam o perfil de eficácia do inebilizumabe, sugerindo benefícios adicionais na mitigação de complicações mais graves.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise da avaliação econômica

O demandante conduziu a avaliação econômica com o objetivo de analisar a razão de custo-utilidade incremental do inebilizumabe, comparado a melhor cuidado de suporte (placebo) no tratamento de pacientes adultos com DENMO soropositivos para AQP4-IgG. A tabela a seguir apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante (Tabela 4).

Tabela 4. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos com DENMO positivos para AQP4-IgG
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• Intervenção: Inebilizumabe • Comparador: melhor cuidado de suporte
Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade, anos de vida e surtos de DENMO evitados
Estrutura do modelo	Modelo de Markov, com ciclos mensais e correção de meio de ciclo
Horizonte temporal	Toda vida
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir do estudo N-MOMentum (78)
Estimativa dos custos	O preço de inebilizumabe foi proposto pelo proponente considerando um desconto de 5% em relação ao PMVG 0%, de outubro/2023, o que representa um desconto de 24,19% em relação ao PF 18%. Custos de manejo da doença estável, bem como, dos surtos de DENMO foram estimados em um painel de especialistas. Custos do manejo de eventos adversos foram estimados por microcusteio
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: adaptado do Dossiê do demandante, pág. 103.

No dossiê, empregou-se o racional de que não há PCDT disponível para tratamento de pacientes com DENMO. Apesar da utilização de imunossupressores e imunomoduladores na prática clínica, essas terapias são *off-label* para tratamento da DENMO no Brasil. Portanto, no modelo econômico, o grupo comparador é baseado no braço placebo dos ensaios clínicos.

7.1.1- Estrutura do modelo

Na abordagem considerada, empregou-se um modelo de Markov, como forma de simular a evolução da DENMO, com a ocorrência de surtos da doença e a piora persistente de sintomas. O nível de incapacidade e progressão da doença ao longo do tempo foram verificados pela escala EDSS, que varia de 0 a 10 com incrementos a cada 0,5 ponto (zero é atribuído a pessoas com plena capacidade funcional e 10 é atribuído a morte). Cada variação em 0,5 ponto representa um dos 20 estados de saúde no modelo de Markov, e os pacientes podem regredir ou progredir na escala EDSS a cada ciclo de simulação. A Tabela 5 detalha a distribuição inicial dos pacientes por cada estado de EDSS, de acordo com dados do estudo N-Momentum⁴¹.

Tabela 5. Distribuição inicial dos pacientes por EDSS.

EDSS	Pacientes
0,0	1,8%
0,5	0,0%
1,0	3,1%
1,5	3,5%
2,0	10,1%
2,5	8,8%
3,0	10,1%
3,5	16,7%
4,0	11,0%
4,5	8,3%
5,0	2,2%
5,5	3,9%
6,0	7,5%
6,5	7,0%
7,0	0,9%
7,5	3,9%
8,0	1,3%
8,5	0,0%
9,0	0,0%
9,5	0,0%
10	0,0%

Fonte: dossiê do demandante, pág. 91.

No modelo proposto, o principal parâmetro é o risco de ocorrência de um surto de DENMO, que se relaciona com os outros estados de saúde conforme representação esquemática no diagrama de influência (Figura 3):

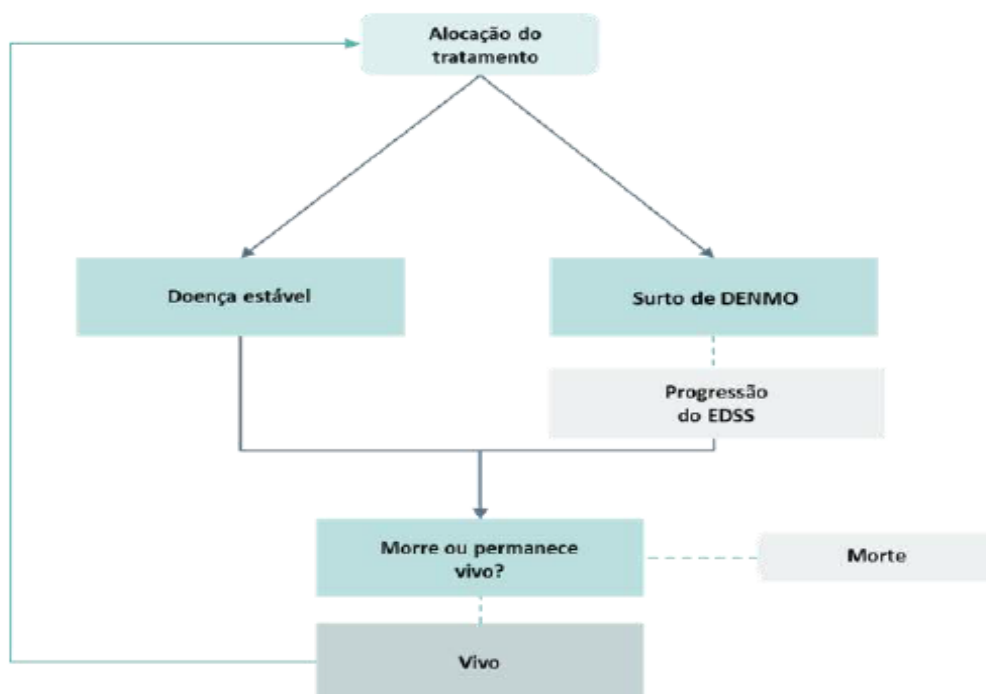


Figura 3. Representação esquemática da estrutura do modelo.

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 90.

- Alocação do tratamento: pacientes são alocados a cada intervenção (inebilizumabe ou cuidado de suporte). A cada ciclo do modelo, estes se encontram sob risco de descontinuação do tratamento. Pacientes tratados com inebilizumabe, em caso de descontinuação, passam a receber cuidado de suporte.
- Doença estável/surto de DENMO: pacientes estáveis são aqueles que não sofrem um surto. A cada ciclo do modelo estes pacientes têm um risco, de acordo com tratamento que recebem, de sofrer um surto da doença.
- Progressão do EDSS: na ocorrência de um surto, os pacientes apresentam uma probabilidade de progredir na escala EDSS. Pacientes podem progredir mais de meio ponto na escala a cada surto. A probabilidade de ocorrência de um surto foi modelada de acordo com o tempo até o primeiro surto adjudicado de acordo com o estudo N-MOMentum.⁴¹
- Morte: pacientes podem progredir para a morte, com probabilidades adequadas ao tratamento e estado de saúde em que se encontram, a qualquer momento da simulação.

7.1.2- Parâmetros Epidemiológicos e Clínicos

Os dados demográficos foram obtidos do estudo N-Momentum, cuja população tinha idade média de 43 anos e consistia em 94% de mulheres.⁴¹

7.1.2-1. Tempo para o primeiro surto de DENMO e probabilidade de ocorrência de surtos subsequentes

As curvas até o tempo de ocorrência do primeiro surto foram obtidas a partir de extrapolação dos dados do N-MOmentum, por meio de parametrização de funções de sobrevivência, para um período superior ao do estudo.⁴¹

Para a projeção, foram utilizados dados do período cego do estudo, bem como, do período aberto, para os pacientes tratados com inebilizumabe. As funções de sobrevivência tiveram a qualidade dos ajustes avaliadas a partir dos valores de *Akaike Information Criteria* (AIC) e *Bayesian Information Criteria* (BIC). De acordo com esses critérios, selecionou-se a função gama generalizada tanto para inebilizumabe quanto para os melhores cuidados de suporte.

Os pacientes que permanecem no modelo após o primeiro surto de DENMO estão sujeitos a incidência de novos surtos. Em razão do número limitado de pacientes que apresentou mais de um surto ao longo do estudo N-MOmentum, não foi possível estimar a ocorrência de novos surtos com a mesma extrapolação utilizada para o primeiro surto. Foi então feita uma simulação com mil pacientes hipotéticos utilizando as distribuições de tempo até o primeiro surto para estimar o número anualizado de surtos para cada tratamento e posteriormente a probabilidade de surto por ciclo do modelo (Tabela 6).

Tabela 6. Taxa anualizada de surtos por ano de tratamento.

Ano	Inebilizumabe	Placebo
1	0,158	1,214
2	0,056	1,294
3	0,031	1,277
4	0,021	1,255
5	0,022	1,279
6	0,029	1,272
7	0,017	1,299
8	0,014	1,267
9	0,019	1,304
10	0,008	1,302

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 94.

7.1.2-2. Progressão do EDSS após um surto

Pacientes que sofrem um surto de DENMO tem um risco aumentado de progressão do EDSS. A modelagem dessa

progressão baseou-se em uma análise post-hoc dos pacientes AQP4-IgG positivos que realizaram uma visita de follow-up após um surto de DENMO (Tabela 7). O modelo assumiu que a progressão após o surto seria independente do tipo de tratamento a que o paciente está submetido. A partir da porcentagem de pacientes que sofreram progressão na escala EDSS, foi possível calcular a matriz de transição entre estados de EDSS, utilizada para ambos os comparadores, sendo a diferença entre eles definida de acordo com a taxa anualizada de surtos. A tabela com estes valores pode ser consultada no dossiê do demandante (pág. 96).

Tabela 7. Variação da escala EDSS após um surto de DENMO.

Variação de pontos	% de pacientes
0	45,5%
0,5	18,2%
1	15,2%
1,5	6,1%
2	3,0%
2,5	3,0%
3	0,0%
3,5	3,0%
4	3,0%
4,5	3,0%

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 95.

7.1.2-3. Descontinuação do tratamento com inebilizumabe

O modelo considerou que os pacientes podem descontinuar o tratamento com inebilizumabe a cada ciclo do primeiro ano do modelo, mas sem descontinuações nos anos subsequentes. A taxa anual de descontinuação utilizada foi de 5,2% (IC 95%: 1,85%-8,79%), derivada de dados do N-MOMentum.⁴¹ Essas premissas foram pautadas no estudo de seguimento de longo prazo, por Rensel *et al.*, (2022).³⁹

7.1.2-4. Mortalidade

Por ausência de dados de sobrevida em longo prazo de pacientes com DENMO, o modelo considerou escore EDSS igual 10 como morte relacionada a doença. A mortalidade geral da população foi definida a partir das tábuas de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de 2021.⁴³

7.1.2-5. Eventos Adversos

Para a avaliação econômica foram considerados os eventos adversos com incidência igual ou superior a 10% para

inebilizumabe, de acordo com o estudo N-MOMentum (Tabela 8).⁴¹

Tabela 8. Eventos adversos.

Eventos adversos	Inebilizumabe	Placebo
Artralgia	10,6%	5,8%
Nasofaringite	7,5%	11,5%
Infecção do trato urinário	11,2%	9,6%

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 99.

7.1.3- Parâmetros de utilidade

Os dados do estudo N-MOMentum foram utilizados para estimar a qualidade de vida em intervalos de 12 semanas e imediatamente após ocorrência de surto de DENMO. Estes dados foram coletados no instrumento SF-36v2, posteriormente convertidos em *utility* por meio do algoritmo proposto por Rowen *et al.*, (2009) e apresentados de forma estratificada de acordo com o escore EDSS (Tabela 9).⁴⁴

Tabela 9. Valores de *utility* por EDSS e decremento relacionado ao surto de DENMO.

Estado de saúde	Utility
[0,1)	0,8418
[1,2)	0,8607
[2,3)	0,8229
[3,4)	0,7485
[4,5)	0,6490
[5,6)	0,5459
[6,7)	0,4286
[7,8)	0,3926
[8,9)	0,3926
[9,10)	0,3926
Disutility relacionada ao surto de DENMO	-0,1994

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 99.

7.1.4- Parâmetros de custos

Como variáveis econômicas foram consideradas os custos médicos diretos relacionados ao tratamento com inebilizumabe, especificamente os custos de manejo do paciente estável, de acordo com o seu nível de comprometimento

físico, manejo dos surtos de DENMO e eventos adversos relacionados ao tratamento. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da doença, não foram contemplados.

7.1.4-1. Custos do medicamento e tratamento

O preço de aquisição proposto para incorporação do inebilizumabe foi de R\$ 233.525,78 por caixa contendo 3 frascos de 100 mg, adquirido via importação. Conforme apontado pelo demandante no dossiê, quando comparado ao preço regulado com a alíquota de ICMS (PMVG 18%), o valor proposto representa um desconto de 24,19%.

A dose administrada a cada infusão é fixa (300 mg) e o esquema posológico consiste em uma infusão inicial, seguida de outra infusão após 15 dias para completar a fase de indução e posteriormente novas administrações a cada 6 meses (fase de manutenção). O demandante considerou em seu modelo, além dos custos de aquisição do medicamento, o valor de R\$ 0,63 para cada administração do medicamento na atenção especializada conforme procedimento 03.01.10.001-2 da tabela SIGTAP.⁴⁵

7.1.4-2. Custos do manejo da doença e eventos adversos

Os custos de manejo da doença estável, surtos de DENMO e eventos adversos foram estabelecidos a partir de um painel de especialistas conduzido em formulário informatizado. Os painelistas descreveram a frequência anual de visitas à emergência, internações, consultas médicas e com equipe multiprofissional, exames, procedimentos, medicamentos e OPMEs, estratificando-os para as seguintes faixas de EDSS: 0 a 3 pontos, 3,5 a 5,5 pontos e 6 a 10 pontos. A partir da estimativa dos recursos necessários, foi realizada a precificação de cada item de acordo com tabela SIGTAP e Banco de Preços em Saúde (Tabelas 10, 11 e 12).^{45,46}

Tabela 10. Custo anual do manejo da DENMO por faixa de EDSS.

EDSS	Internações	Consultas	Exames	Procedimentos clínicos	Medicamentos	OPMEs
0-3	R\$ 934,50	R\$ 96,59	R\$ 311,95	R\$ 0,89	R\$ 193,11	-
3,5-5,5	R\$ 1.820,96	R\$ 119,71	R\$ 509,73	R\$ 1,79	R\$ 445,98	R\$ 81,28
6-10	R\$ 2.847,42	R\$ 227,04	R\$ 655,07	R\$ 68,82	R\$ 469,20	R\$ 767,70

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 102.

Tabela 11. Custo por evento do manejo do surto de DENMO.

	Internações	Exames	Procedimentos	Medicamentos
Custo por evento	R\$ 3.578,54	R\$ 1.291,06	R\$ 610,16	R\$ 214,02

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 102.

Tabela 12. Custo de manejo de eventos adversos.

Eventos adversos	Custo por evento
Artralgia	R\$ 43,29
Nasofaringite	R\$ 68,78
Infecção do trato urinário	R\$ 559,32

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 102.

7.1.5- Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística (DSA) foi executada considerando os limites inferiores e superiores de cada parâmetro da análise extraídos da literatura. Os dados referentes aos custos foram oscilados em $\pm 20\%$ em relação ao cenário base (exceto o preço de inebilizumabe, fixo, definido por contrato). Para a análise probabilística (PSA), foram executadas 1.000 iterações. As distribuições e intervalos de variação utilizados para cada parâmetro estão detalhadas na Tabela 13:

Tabela 13. Análise de sensibilidade: parâmetros.

Parâmetro	Distribuição	Estatísticas			
		Média	Desvio padrão	Inferior	Superior
Tempo até o primeiro surto	Normal multivariada	Decomposição de Cholesky baseada na matriz de covariância			
Descontinuação					
<i>Inebilizumabe</i>	Normal	5.32%	1.77%	1.85%	8.79%
Progressão do EDSS					
-1.5	Não paramétrica	0.0%		0.0%	0.0%
-1		2.4%		3.2%	0.0%
-0.5		4.8%		3.2%	0.0%
0		42.9%		47.6%	42.9%
0.5		14.3%		19.0%	19.0%
1		16.7%		15.9%	15.9%
1.5		7.1%		6.3%	6.3%
2		2.4%		3.2%	3.2%
2.5		2.4%		1.6%	3.2%
3		0.0%		0.0%	0.0%
3.5		2.4%		0.0%	3.2%
4		2.4%		0.0%	3.2%
4.5		2.4%		0.0%	3.2%
Utility por EDSS					
		0.842	0.055	0.733	0.950
		0.861	0.014	0.833	0.888
		0.823	0.014	0.796	0.850
		0.748	0.014	0.720	0.777

Algoritmo de Rowen	Normal	0.649	0.036	0.578	0.720
		0.546	0.031	0.485	0.607
		0.429	0.027	0.375	0.482
		0.393	0.039	0.316	0.470
		0.393	0.039	0.316	0.470
Perda de utilidade por surto					
Rowen	Normal	-	0.051	-0.300	-0.098
Eventos adversos: Placebo					
Infecção do trato urinário		9.62%	0.041	1.60%	17.63%
Artralgia	Normal	5.77%	0.032	0.00%	12.11%
Nasofaringite		11.54%	0.044	2.85%	20.22%
Eventos adversos:					
Inebilizumabe					
Infecção do trato urinário		29.7	0.145	22.4	39.5
Artralgia	Log-normal	25.7	0.142	19.4	33.9
Nasofaringite		21.6	0.138	16.5	28.3

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 164.

7.1.6- Resultados

O resultado da análise apresenta uma RCUI de R\$ 917.651,00/QALY e uma RCEI de R\$ 749.269,00/AVG e de R\$ 1.278.916,00/surto evitado. O ganho em sobrevida para os pacientes com DENMO tratados com inebilizumabe foi de aproximadamente 11 AVG e 9 QALY, conforme apresentado na Tabela 14.

Tabela 14. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Inebilizumabe	Placebo	Incremental
Custo total	R\$ 8.305.992	R\$ 264.869	R\$ 8.041.124
Custo de aquisição de medicamentos	R\$ 7.720.993	R\$ 0	R\$ 7.720.993
Custo de administração de medicamentos	R\$ 21	R\$ 0	R\$ 21
Custos relacionados à doença*	R\$ 582.140	R\$ 264.759	R\$ 317.381
Eventos adversos	R\$ 2.838	R\$ 109	R\$ 2.729
AVAQs	10,63	1,86	8,76
Avs	16,15	5,42	10,73
Surtos de DENMO	0,57	6,86	-6,29
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 917.651
RCEI (R\$ / AV ganho)			R\$ 749.269
RCEI (R\$ / surto evitado)			R\$ 1.278.916

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 104.

A DSA mostrou que extrapolação do tempo até o primeiro surto de DENMO foi a variável de maior impacto na análise, uma vez que este constitui um parâmetro que guia todo o modelo econômico. A perda de utilidade relacionada ao surto de DENMO, a progressão do EDSS relacionada ao surto e a definição de *utility* por EDSS também apresentaram impacto na análise. A análise determinística univariada verificou uma variação de R\$ 797 mil a R\$ 1,4 milhão por QALY ganho na RCUI (Figura 4).

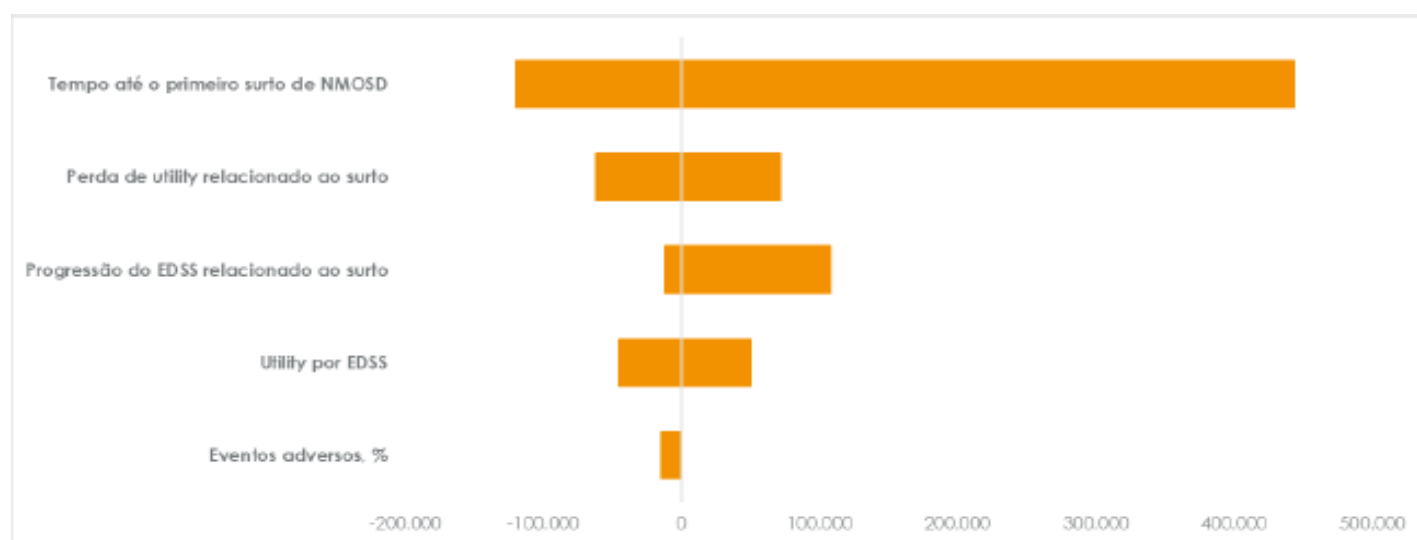


Figura 4. Diagrama de tornado.

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 105.

O gráfico de dispersão da PSA mostra que em todas as simulações o incremento em custo e em QALY por paciente se manteve consistente, com todos os pontos no mesmo quadrante do plano de custo-efetividade (Figura 5), todavia a curva de aceitabilidade (Figura 6) evidencia que os valores se encontram acima do limiar de disposição a pagar usualmente utilizado pela Conitec.

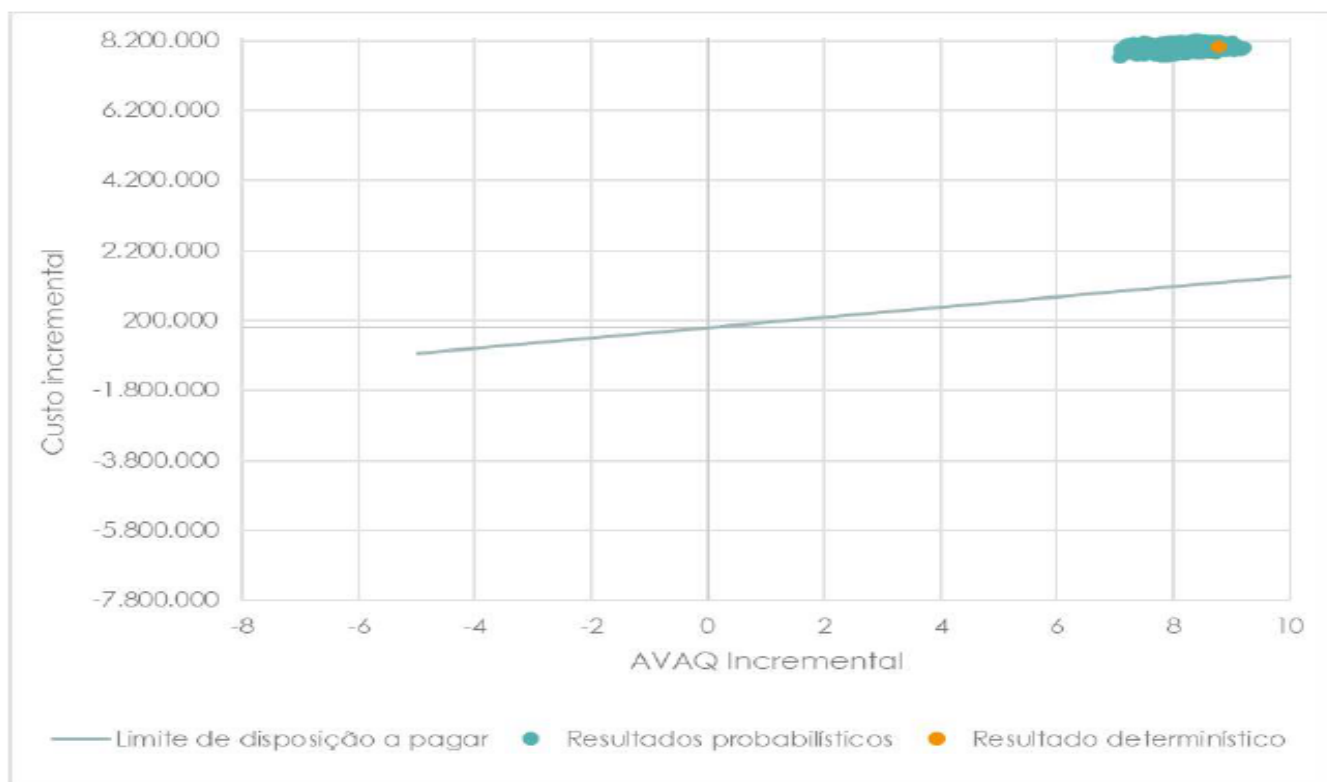


Figura 5. Plano de custo-efetividade.

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 107.

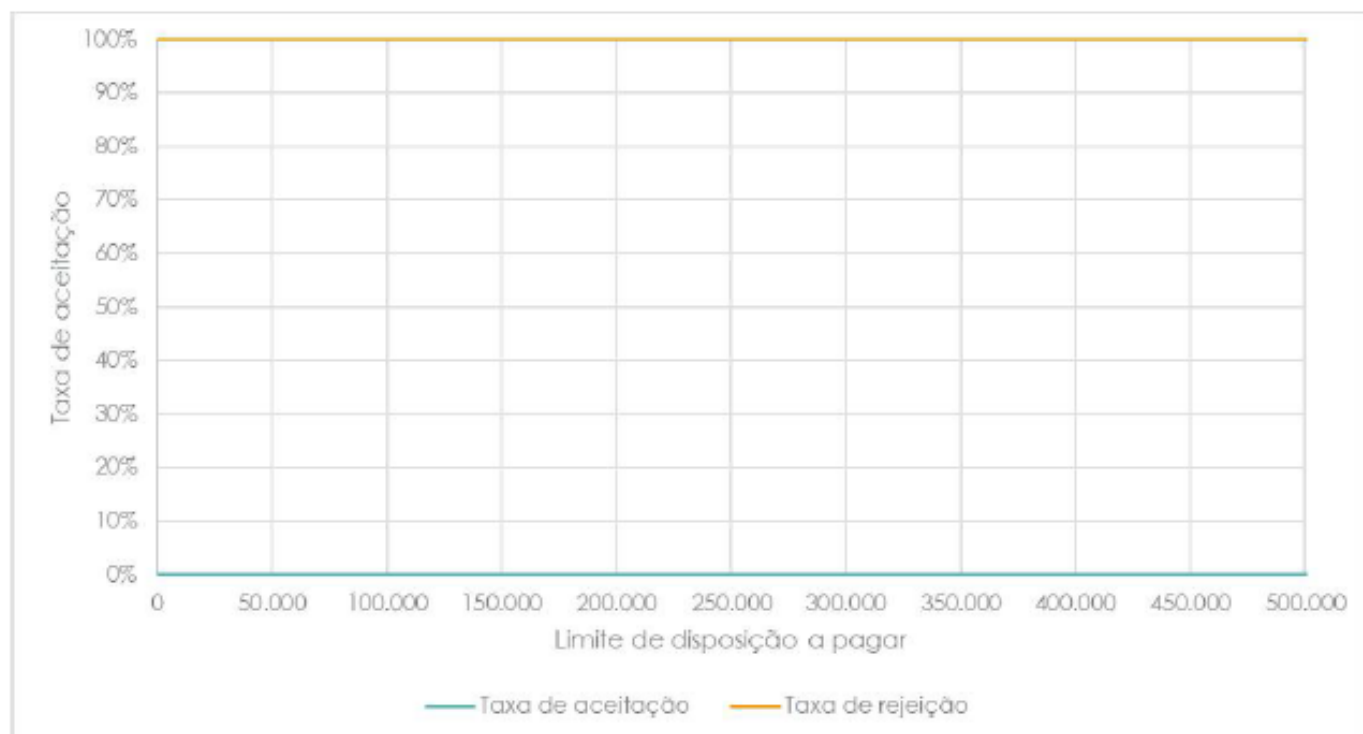


Figura 6. Curva de aceitabilidade.

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 107.

7.1.7- Limitações

O demandante considera que a origem dos dados utilizados para a parametrização do modelo apresenta limitações. Extraídos do estudo N-Momentum, conduzido nos Estados Unidos, Europa e Ásia, esses dados podem não representar a população brasileira, refletindo em incertezas quanto à efetividade estimada pelo modelo econômico. O mesmo racional vale para os dados de *utility*, que podem não ser adequados à população brasileira.

Outros pontos de atenção correspondem ao método empregado para estimar a probabilidade de ocorrência de surtos de DENMO após o primeiro surto, e aos custos estimados por painel de especialistas, que podem refletir um padrão de tratamento diferente do praticado na maior parte do país, levando a custos subestimados.

No entanto, o demandante conclui que essas limitações não impactam os resultados da avaliação econômica, uma vez que o modelo se baseou nas melhores evidências disponíveis, e que as incertezas foram tratadas em análise de sensibilidade.

7.1.8- Análise crítica da avaliação econômica

Com base no modelo de avaliação econômica apresentada pelo demandante, e na avaliação do NATS pautada nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde, é pertinente analisar os seguintes aspectos desta submissão.⁴⁷

Sabe-se que a prevalência de DENMO é maior na população negra (10/100.000), em comparação à população asiática (3,5/100.000) e branca (1/100.000), e em mulheres (entre 66% e 88% dos casos)^{48,49}. O estudo N-MOmentum apresenta uma população composta majoritariamente por mulheres (94%), indivíduos brancos (53%) e asiáticos (23%). A presença massiva de mulheres no estudo, aliada às características raciais dos participantes, reduz a validade externa do estudo e não é representativa da população para a qual está proposta a incorporação.

O emprego do modelo de Markov é adequado para simular a evolução natural da DENMO, assim como os estados de saúde propostos. No entanto, o demandante apresenta um diagrama de influência para ilustrar o modelo, o qual falha em não explicitar as transições propostas entre os estados de saúde.

O demandante assumiu que a descontinuação do tratamento com inebilizumabe seria aplicada apenas ao primeiro ano de tratamento, a partir da premissa de que a maioria das interrupções acontece nesse período. Há de considerar, todavia, que dentre os 213 participantes AQP4-IgG soropositivos recrutados no período controlado por randomização, 201 continuaram na extensão *open-label*, e apenas 75 permaneceram em uso de inebilizumabe ao final de 4 anos³⁹. Tal fato demonstra que a descontinuação do tratamento acontece nos períodos subsequentes do tratamento de manutenção, e por esse motivo deveria ser considerada nos ciclos posteriores ao primeiro ano do modelo.

Quanto ao preço de aquisição para incorporação, o demandante apresenta um desconto de 24,19% quando

comparado ao preço regulado com a alíquota de ICMS (PMVG 18%). Há de se considerar, todavia, que o demandante considerou que o medicamento será adquirido por importação direta. Dessa forma, o valor proposto de R\$ 233.525,78 por caixa contendo 3 frascos de inebilizumabe 100 mg concede um desconto real de 5% frente ao valor de R\$ 245.816,61 (PMVG 0%).

Os custos aplicados ao manejo da doença, surtos e eventos adversos foram calculados a partir da estimativa de recursos relacionados a visitas a emergências, internações em enfermaria e UTI, consultas com diversos profissionais médicos e não médicos, exames, procedimentos, medicamentos e OPME e as respectivas probabilidades de utilização desses recursos. 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. Mesmo o demandante descrevendo parte do procedimento da condução do painel, a caracterização dos painelistas e o racional empregado para estimar os recursos e suas probabilidades de uso poderiam ser mais bem detalhados. Alguns de seus resultados apresentados nos Anexos 8, 9 e 10 apresentaram incongruências, a saber:

- No racional empregado no cálculo dos custos de manejo da doença estável, é considerado que todos os pacientes, independentemente do grau de evolução da doença, possuem pelo menos uma visita à emergência hospitalar a cada ano.
- Ainda nos custos de manejo da doença, assume-se que a maioria dos recursos listados será empregada em nível ambulatorial para assistência ao paciente. Contudo, o medicamento enoxaparina é utilizado na atenção hospitalar, e seu custo está previsto no valor da internação, que é reembolsada à instituição por meio da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) faturada. Dessa forma, não é pertinente considerar o custo desse medicamento na hospitalização.
- Para cálculo dos custos relacionados ao surto da DENMO, assume-se a premissa de que o tratamento de surto se dá principalmente em ambiente hospitalar (emergência, internação em enfermaria ou UTI). Medicamentos, procedimentos e exames, geralmente, estão incluídos no valor da internação, que é reembolsada à instituição por meio da AIH faturada. Dessa forma, considera-se que os custos com medicamentos foram discriminados em duplicata e seriam plausíveis apenas se o tratamento fosse conduzido em nível ambulatorial.
- Foi estimada a realização de ressonância magnética do crânio em 10% (EDSS 0-3) a 30% (EDSS 6+) dos pacientes/ano. Consideramos subestimada essa porcentagem, e consequentemente os custos de manejo da doença, uma vez que a bula recomenda a realização frequente de ressonância magnética para acompanhamento das lesões cerebrais⁵⁰.
- Não ficou claro o racional do custo de hospitalização empregado no manejo do evento adverso “Infecção de trato urinário”. Este evento é apresentado no Anexo 10 apenas como “Infecção” e lista, dentre outros recursos a necessidade de realização de radiografia de tórax. O código de procedimento 03.03.15.005-0 (Tratamento de outras doenças do aparelho urinário), corresponde ao valor R\$ 218,68. Caso o manejo de infecção considerasse

também os eventos do trato respiratório, o valor de reembolso por AIH para tratamento de pneumonia (03.03.14.015-1) é de R\$ 582,42.

- Para o manejo evento adverso “Artralgia” não foram considerados os custos com medicamentos analgésicos, necessários ao controle do quadro clínico.
- De acordo com a bula do medicamento, antes do início do tratamento com inebilizumabe, devem ser realizados testes para quantificação de imunoglobulinas séricas, contagem de células B e hemograma completo, incluindo diferenciais; triagem dos vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV); avaliação para tuberculose ativa e teste para infecção latente.⁵⁰ O custo com a realização desses exames não foi contemplado pelo demandante.
- Além disso, antes de cada infusão de inebilizumabe, deve ser administrada um corticosteroide (p. ex., 80 mg–125 mg de metilprednisolona por via intravenosa ou o equivalente), um anti-histamínico (p. ex., 25 mg–50 mg de difenidramina por via oral ou equivalente) e um antipirético (p. ex., 500 mg–650 mg de paracetamol por via oral ou equivalente)⁵⁰.

Todos os dados apresentados no dossiê são originados da população recrutada no estudo N-MOMentum⁵¹ e se referem a 213 participantes soropositivos para AQP4-IgG (52 placebo, 161 inebilizumabe) acompanhados por 197 dias na fase controlada por randomização. Por conseguinte, os dados apresentados nos estudos de extensão *open-label* remetem ao mesmo grupo de participantes. Rensel *et al.*, (2022)³⁹ verificaram, ao final de 4 anos, incidência de 0,052 surtos por 100 pacientes-ano, mas com número já reduzido de participantes. Esses motivos levaram o demandante a estimar a taxa anualizada de surtos por meio de simulações e extrapolações matemáticas, o que representa uma limitação do modelo, uma vez que as probabilidades de transição entre os estados de EDSS para inebilizumabe e cuidado de suporte foram estimadas a partir dessas taxas. Além disso, a taxa anualizada de surtos foi apresentada do ano 1 ao ano 10, sem especificar o valor empregado nos anos subsequentes, já que o modelo proposto possui horizonte temporal por toda a vida.

O demandante informou no dossiê que foram utilizados dados do estudo N-MOMentum, tanto no período cego quanto aberto, para a parametrização das curvas de sobrevida livre de evento, contudo verificou-se na planilha que, para o cálculo da razão de custo-efetividade, foram utilizados dados do período *open-label*. Caso o modelo tivesse utilizado dados do estudo pivotal⁴¹, referentes ao período controlado por randomização, obter-se-iam RCUI ainda mais desfavoráveis ao inebilizumabe. Na metodologia baseada em modelos de sobrevida, os resultados de custo-efetividade mostram-se muito sensíveis aos pontos marcados no gráfico de Kaplan-Meier e à seleção da função matemática que irá nortear a curva de sobrevida projetada. Essas variações podem resultar em estimativas incorretas de taxas de sobrevida, ocorrência de eventos e custo-efetividade, causando potencialmente decisões de custeio inapropriadas. Nesse contexto, foram verificadas divergências entre projeção dos dados de sobrevida no modelo e as curvas de sobrevida apresentadas por Cree *et al.*, (2019) ou Rensel *et al.*, (2022)^{39,41}.

7.2 Avaliação do impacto orçamentário (AIO)

A análise de impacto orçamentário projetou, no horizonte de 5 anos, os gastos acarretados ao SUS frente incorporação de inebilizumabe no tratamento de pacientes com DENMO positivos para AQP4-IgG, considerando como comparador o tratamento de suporte.

7.2.1- População elegível

A população elegível foi definida pelo método epidemiológico considerando:

- Projeção da população brasileira pelo IBGE, para o ano de 2024;⁵²
- Prevalência da DENMO de 2,30 por 100.000 habitantes estimada a partir do valor médio das prevalências apresentadas na revisão sistemática de Papp *et al.*, (2021)⁵³. Trata-se de valor próximo ao estimado por Silva *et al.*, (2023) (2,1 por 100.000)⁵⁴, e localizado no ponto central do intervalo de prevalência no Brasil identificado por Alvarenga *et al.*, (2017)⁵⁵ (0,37 – 4,52 casos por 100.000). Optou-se pelo uso da média das prevalências encontradas na revisão sistemática por tratar-se de evidência mais robusta do que a encontrada nos estudos nacionais;
- Incidência da DENMO: a taxa de 0,18 novos casos por 100.000 habitantes-ano também foi estimada a partir das médias de incidência apresentadas em Papp *et al.*, (2021)⁵³, uma vez que inexistem dados de incidência da doença no Brasil.
- Pacientes positivos para AQP4-IgG: a proporção de 58,2% de pacientes AQP4-IgG positivos verificada em pacientes da América Latina por Rivera *et al.*, (2021).⁵⁶
- Pacientes adultos: a proporção de pacientes adultos na população brasileira (75,8%) foi utilizada para se excluir os pacientes com idade inferior a 18 anos, não contemplados em bula do medicamento. ⁵²

Seguindo os pressupostos apresentados pelo demandante, no primeiro ano de análise é calculada uma prevalência de 2.205 pacientes e incidência de 173 novos casos elegíveis ao tratamento com inebilizumabe.

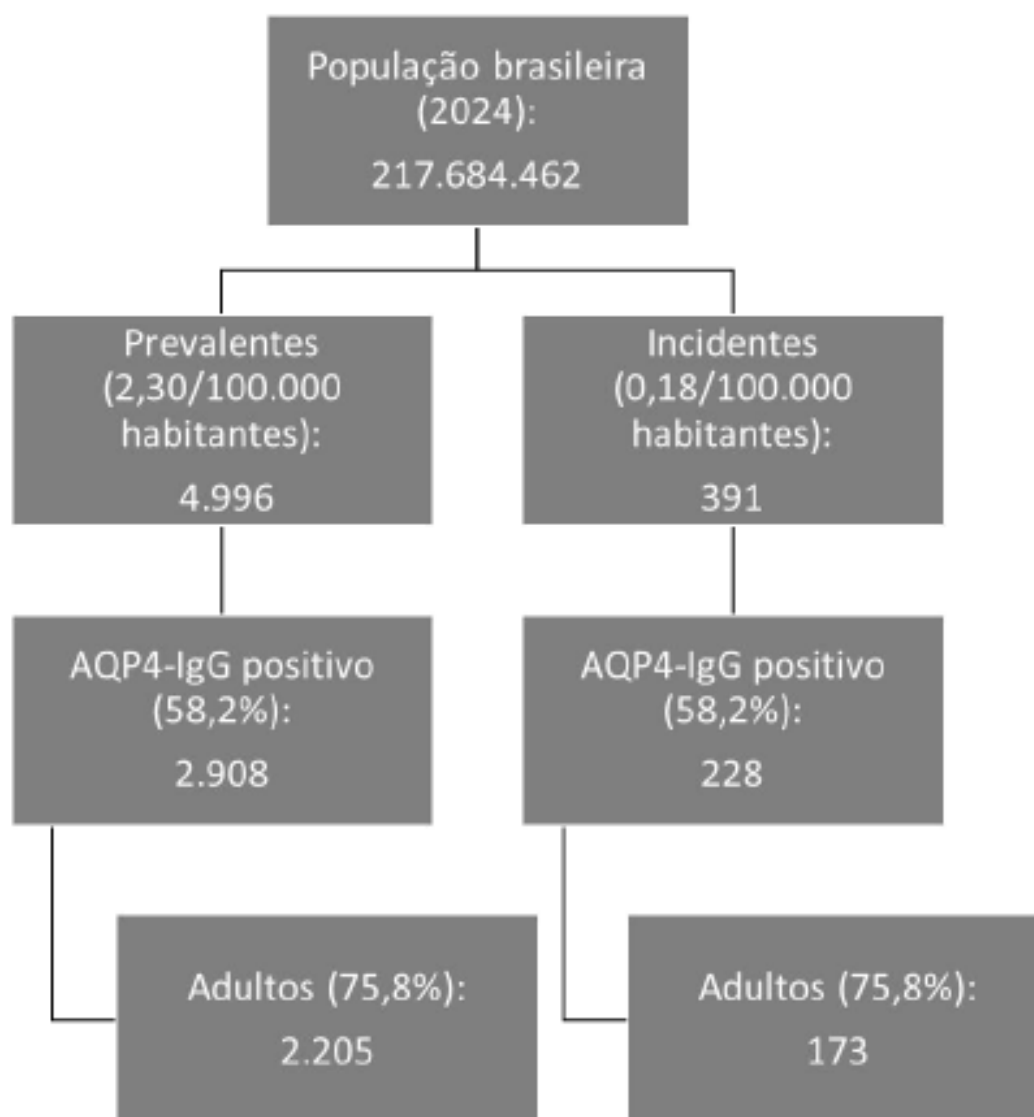


Figura 7. Funil de pacientes.

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 115.

7.2.2- Uso de recursos, custos e market share

No modelo projetado, considera-se um cenário hipotético em que inebilizumabe possui participação de mercado de 5% no primeiro ano após incorporação e aumenta sua participação gradativamente até 40% no quinto ano. Considerando a incidência e prevalência estimadas para DENMO AQP4-IgG positivo, o fluxo de pacientes projetado para o período de 2024 a 2028 é apresentado na Tabela 15:

Tabela 15. Fluxo de pacientes – Cenário projetado.

Inebilizumabe					
Ano de acompanhamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ano 1	119	136	154	461	359
Ano 2	0	119	136	154	461
Ano 3	0	0	119	136	154
Ano 4	0	0	0	119	136
Ano 5	0	0	0	0	119
Total de pacientes	119	255	409	869	1.228
Placebo					
Ano de acompanhamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ano 1	2.259	156	147	121	104
Ano 2	0	2.140	147	121	104
Ano 3	0	0	2.021	121	104
Ano 4	0	0	0	1.665	104
Ano 5	0	0	0	0	1.427
Total de pacientes	2.259	2.296	2.315	2.028	1.842

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 117.

Nesta análise os parâmetros de custos foram considerados os mesmos do modelo de custo-efetividade, e sua composição está descrita na seção 7.1.4. do presente relatório.

Tabela 16. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento (em R\$).

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Inebilizumabe	728.489	485.862	484.357	482.888	478.410
Placebo	40.914	41.048	40.092	37.356	30.842

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 118.

7.2.3- Análise de sensibilidade

Foi conduzida uma análise baseada em cenários, com os seguintes parâmetros chave analisados:

- Participação de mercado: avaliados cenários de menor e maior participação de mercado em relação ao utilizado no cenário base;
- Prevalência: foi avaliada nos extremos definidos para o cenário nacional, de acordo com a literatura (0,39-4,52 por 100 mil);⁵⁵
- Incidência: foi variada de acordo com os valores mínimo e máximo apresentados em Papp *et al.*, 2021 (0,037-0,73 por 100 mil);⁵³
- Pacientes AQP4-IgG positivos: variou-se a proporção entre 35,4% e 80,8%.⁵⁷

7.2.4- Resultados

O impacto orçamentário da incorporação de inebilizumabe para o tratamento de DENMO, no âmbito do SUS, nos termos desta proposta, consiste em um incremento de aproximadamente R\$ 85 milhões no primeiro ano após incorporação e acumulado de R\$ 1,6 bilhão em 5 anos (Tabela 17). Considerando os diferentes cenários propostos na análise de sensibilidade, verificou-se que o impacto orçamentário incremental variou entre R\$ 590 milhões e R\$ 2,8 bilhões acumulados em 5 anos (Tabela 18).

Tabela 17. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$).

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Projetado	178.786.182	250.938.852	328.392.365	610.021.357	742.384.310	2.110.523.065
Referência	93.727.206	104.431.771	109.258.519	109.688.762	100.661.262	517.767.521
Incremental	85.058.976	146.507.080	219.133.846	500.332.594	641.723.048	1.592.755.545

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 120.

Tabela 18. Análise de cenários – impacto incremental acumulado em 5 anos.

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado (Tabela 40)	1.106.627.101	2.207.238.648
Prevalência (0,39-4,52 por 100 mil)	590.266.208	2.763.969.863
Incidência (0,037-0,73 por 100 mil)	1.287.999.389	2.767.290.216
Pacientes AQP4-IgG positivos (35,4-80,8%)	968.183.275	2.211.268.658

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 120.

7.2.5- Análise crítica do impacto orçamentário

Apesar de o demandante alegar que o comparador adotado foi o tratamento de suporte, os dados empregados para calcular o impacto orçamentário são referentes ao placebo, conforme planilha complementar ao dossiê. De fato, o demandante especifica que os custos utilizados foram extraídos do modelo de custo-efetividade, que empregou placebo como comparador.

Quanto ao método epidemiológico utilizado para estimar a demanda pela tecnologia, verificou-se que o dossiê encaminhado definiu prevalência de 2,3 casos por 100 mil habitantes de acordo com revisão sistemática, contudo o racional de cálculo da média não foi detalhado. A mesma revisão verificou que a prevalência da DENMO varia amplamente de acordo com região geográfica e grupos étnicos, sendo mais alta em asiáticos e africanos, podendo chegar a 10 casos por 100.000 habitantes. O estudo apresentado por Silva *et al.*, (2023) ⁵⁴, que verificou prevalência de 2,1 casos por 100 mil habitantes, utilizou apenas dados da cidade de São Paulo já estratificando os pacientes com AQP4-IgG positivo.

No estudo N-MOMentum⁴¹, 93% dos participantes eram positivos para o marcador AQP4-IgG, enquanto o estudo de Rivera *et al.*, (2021)⁵⁶ observou que a proporção de pacientes AQP4-IgG positivos na América Latina era de 58,2% (valor utilizado pelo demandante na presente AIO). Este dado, combinado à estimativa da prevalência de pacientes elegíveis ao tratamento com inebilizumabe, pode subestimar os custos para incorporação do medicamento.

Há de se considerar também que o inebilizumabe é indicado para uso exclusivo em pacientes soropositivos para AQP4-IgG, e que ainda não está incorporado no SUS exame para confirmar a presença do anticorpo AQP4-IgG. Considerando a divergência na proporção de pacientes soropositivos descrita na literatura e o significativo impacto decorrente da utilização do medicamento em paciente que não atende aos critérios de elegibilidade, o grupo elaborador da presente análise crítica entende que os custos com implementação de técnicas laboratoriais para identificar os pacientes soropositivos para AQP4-IgG devem ser contabilizados na análise do impacto orçamentário.

Quanto a participação de mercado do inebilizumabe e difusão dessa tecnologia, a menos que o cenário projetado no modelo preveja a incorporação de outros tratamentos para a DENMO, a estimativa de *market share* de 40% no quinto ano pode ser considerada baixa, uma vez que se trata de doença de elevada morbidade, de rápida progressão e atualmente sem tratamento específico disponível no SUS. O custo de disponibilização dessa tecnologia também é influenciado pela precificação, que no presente dossiê apresentou o desconto real de 5% sobre o PMVG, uma vez que para o modelo de importação, não incide ICMS.

Por fim, ressalta-se que não foi apresentada uma análise de sensibilidade probabilística que combinasse as oscilações nos parâmetros da análise de cenários. A condução desses testes possibilitaria melhor avaliação do impacto orçamentário frente aos aspectos considerados acima.

8 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa Ensaios Clínicos, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com DENMO que são soropositivos para IgG-AQP4. A busca foi realizada em março de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- Anvisa Ensaios Clínicos: CID-10: G36.0, fases de estudo 2, 3 e 4⁵⁸
- ClinicalTrials: *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Neuromyelitis Optica | Phase 2, 3, 4*⁵⁹
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Neuromyelitis optica) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))*⁶⁰

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 cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines 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.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **nove** medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com DENMO que são soropositivos para IgG-AQP4 (Quadro 5).

Quadro 5. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com DENMO que são soropositivos para AQP4-IgG

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
BAT4406F	Anti-CD20 de linfócitos B	Intravenosa	Fase 2/3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Divozilimabe	Anti-CD20 de linfócitos B	Intravenosa	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Eculizumabe	Inibidor do fator C5 do complemento	Intravenosa	Fase 4 ^a	Anvisa: sem registro EMA e FDA: 2019
Edralbrutinibe	Inibidor de tirosina quinase BTK	Oral	Fase 2 ^b	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
MIL62	Anti-CD20 de linfócitos B	Intravenosa	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Mitoxantrona	Modulador de topoisomerase II	Intravenosa	Fase 2 ^c	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Ravulizumabe	Inibidor do fator C5 do complemento	Intravenosa	Fase 4 ^a	Anvisa e EMA: 2023 FDA: 2024
Satralizumabe	Antagonista do receptor de IL-6	Subcutânea	Fase 4 ^e	Anvisa e FDA: 2020 EMA: 2021
Telitacicepte	Inibidor do ligante estimulador de linfócitos B; Inibidor do ligante 13 do fator de necrose tumoral	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em março de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; Anti-CD20 - inibidor do antígeno CD20; IL - interleucina

- ^a Recrutando
- ^b Completo
- ^c Ainda não recrutando
- ^d Ativo, não recrutando
- ^e Status não especificado

O **BAT4406F** é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20 de linfócitos B que está em desenvolvimento para o potencial tratamento de DENMO. Em agosto de 2023, um estudo de **fase 2/3** controlado por placebo foi iniciado para investigar a eficácia e segurança da tecnologia em pacientes com DENMO que são soropositivos para IgG-AQP4. A previsão de conclusão é em maio de 2026.^{59,60}

O **divozilimabe** é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20 de linfócitos B que está em desenvolvimento para algumas doenças autoimunes, incluindo o DENMO. Em dezembro de 2022, um estudo de **fase 3**, controlado por placebo, foi iniciado em pacientes com DENMO, estratificados de acordo com a presença de IgG-AQP4, para avaliar a eficácia e segurança da tecnologia. A previsão de conclusão é em abril de 2025.^{59,60}

O **eculizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga ao componente C5 do complemento humano e inibe a sua clivagem em C5a e C5b, bloqueando assim a formação do terminal complexo complementar C5b-9, um mediador da hemólise intravascular. No **FDA** está aprovado para tratamento DENMO em adultos com AQP4-IgG positivos. Na **EMA** está aprovado para o tratamento do DENMO em adultos positivos para IgG-AQP4, com curso recidivante da doença. O Brasil possui estudo de fase 3 com a tecnologia, em cooperação estrangeira.⁵⁸⁻

62

O **edralbrutinibe** é um inibidor da tirosina quinase BTK que está em desenvolvimento para o potencial tratamento de linfomas e doenças autoimunes, incluindo DENMO. Em janeiro de 2021, um estudo de **fase 2** não randomizado, aberto, de braço único, foi iniciado para avaliar a eficácia da tecnologia em pacientes com DENMO, IgG-AQP4 positivo. O estudo foi finalizado em agosto de 2022, porém ainda sem resultados disponíveis.^{59,60}

O **MIL-62** é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20 de linfócitos B que está em desenvolvimento para o potencial tratamento de doenças crônicas onco-hematológicas e autoimunes, incluindo DENMO. Em agosto de 2022, um estudo de **fase 3**, aberto, controlado por placebo, foi iniciado para avaliar a eficácia e o perfil farmacocinético da tecnologia em pacientes DENMO, soropositivo IgG-AQP4. A conclusão do estudo está prevista para março de 2027.^{59,60}

A **mitoxantrona** em uma formulação lipossomal de nanopartículas peguilada está em desenvolvimento para o tratamento potencial tratamento de DENMO. Em novembro de 2022, um estudo de **fase 2** foi iniciado para avaliar a eficácia e segurança da tecnologia com diferentes doses, em participantes IgG-AQP4 positivos ou negativos. A previsão de conclusão é em abril de 2025.^{59,60}

O **ravulizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado IgG2/4K de longa duração produzido em cultura de células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante que se liga ao componente C5 do complemento humano e inibe sua clivagem em C5a e C5b, bloqueando assim a formação do complexo terminal do complemento C5b-9, um mediador de hemólise intravascular. Na **Anvisa**, **EMA** e **FDA**, o medicamento está aprovado para o tratamento de pacientes adultos com DENMO positivo para IgG-AQP4.⁵⁹⁻⁶³

O **satralizumabe** é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado IgG2, antagonista do receptor de IL-6, de ação prolongada. No **FDA**, o medicamento está aprovado para o tratamento do DENMO em adultos com IgG-AQP4 positivo. Na **EMA**, está aprovado para o tratamento de pacientes com 12 anos ou mais com DENMO positiva para IgG-AQP4 que sofreram um único ataque, como monoterapia ou em combinação com terapia imunossupressora. Na **Anvisa**, está aprovado 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-AQP4.⁵⁹⁻⁶³

O **telitacicept** é anticorpo monoclonal recombinante humanizado, inibidor do ligante estimulador de linfócitos B

e inibidor do ligante 13 do fator de necrose tumoral, que está em desenvolvimento para o tratamento potencial de doenças autoimunes, incluindo DENMO. Em janeiro de 2018, foi iniciado um estudo de **fase 3**, controlado por placebo, para avaliar a segurança e eficácia da tecnologia em pacientes com DENMO positiva para IgG-AQP4. A conclusão está prevista para dezembro de 2025.^{59,60}

9 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

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

A agência *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá⁶⁴, apresentou recomendação inicial de incorporação da tecnologia em questão, condicionada aos seguintes critérios:

- 1) Pacientes adultos com DENMO que são soropositivos para AQP4 e que tiveram ≥ 1 ataque nos 12 meses anteriores ou ≥ 2 ataques 2 anos anteriores;
- 2) Os pacientes devem ter um escore EDSS de 8 pontos ou menos;
- 3) A duração máxima da autorização inicial de financiamento é de 12 meses;
- 4) O médico deve mensurar e fornecer escores EDSS a cada 12 meses após a autorização inicial para determinar se a manutenção do reembolso do inebilizumabe deverá ocorrer;
- 5) O reembolso do tratamento com inebilizumabe deve ser descontinuado se o escore EDSS do paciente for superior a 8 pontos;
- 6) A prescrição de inebilizumabe para o tratamento de DENMO deve ser restrita a neurologistas com experiência no tratamento de DENMO;
- 7) O inebilizumabe não deve ser iniciado durante um episódio de recaída do DENMO;
- 8) O inebilizumabe não deve ser reembolsado quando usado em combinação com rituximabe, satralizumabe, eculizumabe ou ravulizumabe;
- 9) O inebilizumabe deve ser negociado para que não exceda o custo do tratamento do programa de medicamentos com o comparador menos dispendioso reembolsado para o tratamento de adultos com DENMO que são soropositivos para AQP4-IgG;
- 10) A sustentabilidade da adoção de inebilizumabe deve ser abordada, em termos de impacto orçamentário.

A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra e País de Gales⁶⁵, apresentou avaliação descontinuada do inebilizumabe em janeiro de 2024, não demonstrando justificativa para tal decisão.

Não foram encontrados registros nas agências *Haute Autorité de Santé* (HAS), da França; *Swedish Council on Health Technology Assessment*, da Suécia; *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia; *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), da Austrália; e *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), da Nova Zelândia.

O demandante citou em seu dossiê que países da Europa, como Alemanha e França, recomendam, por meio de suas agências de ATS, o uso de inebilizumabe para tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica soropositivos para AQP4-IgG. Entretanto, não foi encontrada avaliação da tecnologia na HAS e as agências de ATS da Alemanha (G-BA e IQWiG) emitiram recomendação negativa por não observar comprovação de benefício adicional em relação ao comparador.^{66,67}

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O inebilizumabe mostrou-se capaz de reduzir de forma significativa o risco de surtos em pacientes com DENMO AQP4-IgG positivos, representando uma diminuição expressiva na probabilidade de ocorrência desses eventos associados a um aumento da incapacidade funcional. Além disso, foi observada uma redução na progressão da incapacidade medida pela escala EDSS, sugerindo um potencial benefício na preservação da função e na qualidade de vida dos pacientes tratados. A manutenção da acuidade visual e a redução na formação de lesões ativas em exames de RMN são outros pontos positivos observados com o uso da tecnologia em questão, destacando um efeito protetor.

O benefício de eficácia de inebilizumabe frente ao placebo parece ser bem claro, especialmente em virtude de a fase controlada randomizada ter sido descontinuada precocemente, por decisão do comitê responsável, para que os pacientes pudessem dar início a fase aberta, na qual 96% daqueles que foram randomizados para inebilizumabe optaram por participar. A decisão do comitê teve por base a clara demonstração de eficácia e no poder condicional de 99% do inebilizumabe, consequentemente, continuar expondo pacientes ao placebo não seria necessário.

A análise *post-hoc* que avaliou os dados do N-MOmentum em longo prazo (≥ 4 anos) corroborou com os dados relatados no ECR N-MOmentum, visto que o tratamento com inebilizumabe foi associado a uma baixa taxa anual de surtos (0,052 surtos/pessoa-ano) na coorte avaliada (pacientes IQP4-IgG positivos). Além disso, a maioria desses surtos ocorreu no primeiro ano de tratamento com inebilizumabe, e quase todos os pacientes (92%) não apresentaram surtos nos anos subsequentes.

Os eventos adversos associados ao uso de inebilizumabe foram, de modo geral, comparáveis aos do grupo placebo, com exceção de algumas ocorrências como reações relacionadas à infusão e infecções, que foram nominalmente mais frequentes com o tratamento. Contudo, os eventos adversos graves foram pouco frequentes e não houve relatos de morte atribuída ao tratamento durante o período de estudo observado. Isso indica um perfil de segurança aceitável para a tecnologia em questão dentro do contexto de sua aplicação clínica.

Em relação à análise econômica, o demandante propôs uma análise de custo-utilidade do inebilizumabe,

comparado a melhor cuidado de suporte. A abordagem apresentada empregou modelo de Markov para avaliar, em ciclos mensais, a ocorrência de surtos e progressão da doença. Como todos os dados de efetividade e segurança são derivados do grupo de 213 participantes do estudo N-MOmentum, a parametrização das curvas de sobrevida apresentadas nesse estudo foi conduzida para definir a taxa anualizada de eventos e viabilizar a avaliação econômica. O resultado da análise apresenta uma RCUI aproximada de R\$ 918 mil/QALY, e um ganho de sobrevida de aproximadamente 11 anos, com 9 anos de vida ajustados por qualidade, para os pacientes tratados com inebilizumabe em comparação ao cuidado de suporte. O parâmetro de maior impacto na análise de sensibilidade foi o tempo até ocorrência do primeiro surto, que pode elevar a RCUI a aproximadamente R\$ 1,4 milhão/QALY.

Em relação à AIO, o demandante considerou um aumento progressivo no *market share* após a incorporação, partindo de 5% (n = 119) no primeiro ano e atingindo 40% no quinto ano (n = 1228). O impacto orçamentário estimado para incorporação do inebilizumabe no período de 5 anos (2024-2028) foi de R\$ 1,6 bilhão. Ao considerar as variações de prevalência da DENMO na análise de sensibilidade, este valor pode superar R\$ 2,7 bilhões no período. O grupo elaborador desta análise crítica avaliou como subestimados a proporção de pacientes AQP4-IgG positivo e o *market share* adotados no modelo, e considera que os custos com implementação de técnicas laboratoriais de identificação dos pacientes soropositivos para AQP4-IgG devem ser contabilizados.

Sendo assim, verifica-se que o valor de RCUI apresentada (R\$ 918 mil/QALY) excede o limiar alternativo estabelecido pela Conitec, sendo este três vezes superior ao valor de referência (40.000,00/QALY). O impacto orçamentário incremental no período de 5 anos (2024-2028) foi de aproximadamente R\$ 1,6 bilhão.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 18/2024 esteve aberta entre 15 e 24 de março de 2024. Onze pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos consensualmente pelo grupo de inscritos. A representante titular, de 41 anos, relatou que foi diagnosticada com a doença no ano passado. Os sintomas iniciais foram vômitos, náuseas e soluços, que não melhoravam com nenhum tipo de intervenção. Foi a vários médicos, fez vários exames e procedimentos, inclusive uma cirurgia de vesícula.

Depois de algum tempo, apresentou lesões na pele, similares à manifestação de herpes zoster. Iniciou o uso do medicamento aciclovir, quatro vezes ao dia. Após dois dias de tratamento, os vômitos, soluços e náuseas retornaram de forma incessante. Posteriormente, percebeu que sua visão estava turva. Naquele momento, foi avaliada por um oftalmologista, que, após exames, observou que poderia se tratar de uma neurite. Foi internada para realização de pulsoterapia e percebeu que havia perdido a visão do lado direito. Teve líquido coletado e fez exames específicos para confirmação de neuromielite. Em cerca de três dias, começou a perder a visão do outro olho e, também, o movimento das pernas. Não conseguia ficar em pé ou sentar. Apresentou ainda quadro de bexiga neurogênica, tendo que usar sonda

vesical por três meses. Foi novamente submetida à pulsoterapia, mas não houve melhora. A neurologista indicou o uso de imunoglobulina, o que fez durante cinco dias, sem obter sucesso no controle dos sintomas, pelo contrário. Após nova avaliação oftalmológica, foi observado que a neurite persistia e, diante disso, fez-se a indicação para plasmaferese. Por causa disso, teve de se deslocar para outro estado, em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) aérea, permanecendo em UTI por cinco dias, ao chegar. Além da plasmaferese, realizou novamente pulsoterapia e mais uma vez não se obteve melhora.

Disse que seu estado de saúde estava muito grave, com baixa resistência e organismo debilitado, até que recebeu a sugestão de uso do inebilizumabe. Obteve o medicamento por via judicial, de forma que só o recebeu depois de quatro semanas. Enquanto esperava, teve três neurites e, por conta disso, fez duas vezes plasmaferese e três sessões de pulsoterapia, sem notar efeitos. Considerou, entretanto, que apresentou evolução com o inebilizumabe. Disse que a visão foi melhorando e que, embora não tenha retornado perfeitamente, não piorou. Acrescentou depois que, três dias após a infusão com o medicamento, tirou a sonda e já começou a andar. Percebeu que o medicamento estabilizou seu quadro e não provocou eventos adversos. Fez três utilizações do inebilizumabe até o momento. A primeira dela ainda quando internada, mas, depois que teve alta, não precisou ser reinternada nem teve novos surtos.

Disse que acreditava estar melhorando. Falou que, por conta da doença, de repente, passou a depender das pessoas para tudo, mas relatou que vem recuperando a autonomia e realizando tarefas do cotidiano.

Em resposta a perguntas feitas por membros do Comitê, sobre como conseguiu fazer o exame que confirma o diagnóstico, explicou que seu irmão custeou sua realização. Disse também que a infusão deve ser feita a cada seis meses e que será necessário usar o medicamento pelo resto da vida.

O vídeo da 128ª Reunião Ordinária pode ser acessado pelo seguinte link: [128ª Reunião da Conitec dia 10/04/2024 - Comitê de Medicamentos - Manhã \(youtube.com\)](#)

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 10 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do inebilizumabe para tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica soropositivos para o anticorpo anti-aquaporina 4 (AQP4-IgG) no SUS. Para essa recomendação, o Comitê reconheceu o caráter raro e as consequências incapacitantes da doença, no entanto, foram observadas incertezas importantes em relação às evidências clínicas e, principalmente, econômicas.

Neste sentido, o Comitê verificou que os seguintes pontos devem ser abordados para a apreciação final da

tecnologia: market-share mais factível, reavaliação da população e da porcentagem de pacientes soropositivos para AQP4-IgG, inclusão do custo do teste diagnóstico nos estudos econômico e caracterização dos pacientes incluídos nos estudos utilizados na análise.

13 CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 20/2024 ficou vigente no período entre 09/05/2024 e 28/05/2024, quando foram recebidas 479 contribuições. As principais características do perfil dos participantes estão descritas a seguir:

- Média de idade: 41 anos.
- Autodeclaração de cor e etnia: 63% (n=302) se declararam como brancos, 27% (n=130) pardos, 8% (n=37) pretos, e 2% (n=9) como amarelo.
- Sexo: 70% (n=333) como mulheres cisgênero, 29% (n=138) homens cisgênero, e 1% (n=6) outros.
- Foram recebidas 81 (17%) contribuições de profissionais de saúde, 164 (34%) de Familiar, amigo ou cuidador de paciente, 160 (33%) de pacientes, 74 (16%) de outros (empresa, empresa fabricante, interessado no tema, Organização da Sociedade Civil).
- 39% (n=187) souberam da consulta pública através de amigos, colegas ou profissionais de trabalho, 33% (n=160) por redes sociais, 19% (n=93) entidade de classe, e 8% por outros meios (DOU, e-mail, site da Conitec ou outros).
- 98% acham que a tecnologia deve ser incorporada no SUS, 1% acha que não deve ser incorporada e 1% não possui opinião formada.

Os participantes da consulta pública apontaram os seguintes aspectos, como elementos favoráveis à incorporação do inebilizumabe para tratamento de pacientes com DENMO AQP4-IgG positivos: a gravidade da doença, alto grau de incapacitação da doença, baixa qualidade de vida dos pacientes, eficácia da tecnologia e a falta de tratamento específico no SUS (Quadro 6).

Quadro 6. Elementos favoráveis à incorporação de inebilizumabe para tratamento de pacientes com DENMO AQP4-IgG positivos, segundo as contribuições da CP nº 20/2024.

Categorias	Trechos ilustrativos
Gravidade da doença	<i>“A NMO precisa ter maior assistência do SUS dada a gravidade da doença. Precisamos, como pacientes, desse suporte tanto para qualidade de vida como por auxílio devido ao alto custo”</i>
Alto grau de incapacitação da doença	<i>“Sem poder utilizar um medicamento pesquisado e desenvolvido para a minha doença venho sofrendo com o progresso da doença, surgimento de novos sintomas, novas perdas, novas sequelas, novas internações, mais incapacidades e dores contínuas que não passam, além das caimbras que contorcem todo o meu corpo, falta de sensibilidade. Passei de uma pessoa ativa que trabalhava, por falta de medicamento correto, me tornei uma pessoa incapaz e dependente em pouco tempo. Não gostaria que minha doença progredisse e todo dia tenho</i>

	<i>medo de um novo surto.”</i>
Baixa qualidade de vida dos pacientes	<i>“A disponibilização do medicamento pelo SUS forneceria ao paciente acesso a uma melhor qualidade de vida, auxiliando no controle da doença.”</i> <i>“Este medicamento é importante para melhor qualidade de vida dos pacientes, evitando o aparecimento de novas crises.”</i>
Eficácia da tecnologia	<i>“O medicamento é de alta eficácia e ajuda a ter melhor qualidade de vida. Tem que estar disponível no sus, sem a necessidade de passar primeiro por medicamentos de baixa eficácia comprovada cientificamente....”</i> <i>“O medicamento em questão é de alta eficácia contra a NMO, sendo assim, dando mais qualidade de vida aos pacientes e evitando surtos da doença.”</i>
Falta de tratamento específico no SUS	<i>“A doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO) não possui tratamento disponível no SUS. O inebilizumabe é um medicamento que possui nível de evidência A em estudo controlado por placebo que é utilizado em diversos países europeus, Estados Unidos e Canadá...”</i> <i>“Não há opções terapêuticas para neuromielite óptica no SUS, exceto por prednisona em altas doses. O inebilizumabe seria a primeira droga comprovadamente eficaz disponível no SUS para o tratamento desta condição altamente incapacitante.”</i>

Fonte: CP nº 20/2024, Conitec.

Em relação à experiência com o inebilizumabe, 121 (25%) participantes mencionaram que já tiveram alguma experiência com a tecnologia em avaliação, sendo que a maioria (n=51) como profissional de saúde, seguido de 37 como cuidador/responsável e 33 como pacientes. Entre os resultados positivos e facilidades relacionados ao uso do inebilizumabe, foram mencionadas melhora na qualidade de vida, redução de surtos, recuperação funcional, efetividade e comodidade posológica. A respeito dos resultados negativos e dificuldades, foram mencionados o acesso (alto custo e ausência na rede pública) e a presença de reações adversas (reações infusionais e aumento do risco de infecções) (Quadro 7).

Quadro 7. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 20/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à experiência com a tecnologia em avaliação.

Categorias		Trechos ilustrativos
Resultados positivos e facilidades	Melhora na qualidade de vida	<i>“A medicação anterior debilitava bastante a minha esposa, desde o tempo de infusão até os efeitos colaterais, porém, após a utilização do inebilizumabe, ela tem tido mais qualidade de vida, as infusões são mais breves, sua imunidade foi menos afetada, suas espasticidades e dores neuropáticas reduziram.”</i> <i>“Proporciona melhor qualidade de vida e sem efeitos colaterais.”</i>
	Redução de surtos	<i>“Redução de surtos e incapacidade, paciente com tratamento de fato direcionado para sua doença.”</i>
	Recuperação funcional	<i>“Melhora significativa e avanço no processo de recuperação e o principal Surtos praticamente não tiveram mais.”</i>
	Efetividade	<i>“Efetividade, segurança e tolerabilidade satisfatórias, compatíveis com as descritas na literatura, comodidade posológica/conveniência satisfatória”</i>

	Comodidade posológica	<i>“Comodidade posologia (infusão a cada seis meses) e sabida eficácia.”</i>
Resultados negativos e dificuldades	Alto custo	<i>“Dificuldade de acesso devido ao alto custo (necessidade de pedido por via judicial), gerando atraso no início da terapia.”</i>
	Ausência na rede pública	<i>“dificuldade de acesso por ser medicamento não disponível no SUS. Apesar de aprovado no Brasil, possui disponibilidade mediante importação.”</i>
	Presença de reações infusionais	<i>“A medicação pode causar reações infusionais, por isso a infusão deve ser feita em centro especializado e com experiência na administração de monoclonais infusionais. Adicionalmente, é necessário o uso de premedicações (antitermicos, antialérgicos, corticoide). Adicionalmente, pode ocorrer um aumento no risco de infecções e redução da resposta a vacinação “de novo”, sendo importante o screening prévio para ILTB, a atualização e ampliação da cobertura vacinal (conforme protocolo do CRIE). Os riscos relatados aqui são percebidos, pela comunidade de especialistas, como toleráveis e manejáveis, considerando a gravidade da doença e que ocorrem também em medicações com menor eficácia.”</i>
	Aumento do risco de infecções	<i>“Há um risco potencial de infecções.”</i>

Fonte: CP nº 20/2024, Conitec.

No que tange à experiência com outras tecnologias, 254 (53%) participantes apresentaram experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para neuromielite óptica, sendo 137 como pacientes, 73 profissionais de saúde e 44 como cuidadores ou responsáveis. Foram mencionados azatioprina, prednisona e metilprednisolona, rituximabe, metotrexato, micofenolato, ravulizumabe, baclofeno, satralizumabe, fumarato de dimetila, tocilizumabe, ocrelizumabe, imunoglobulina humana, natalizumabe, betainterferon, ciclofosfamida, pulsoterapia e plasmaférese. Em relação aos resultados positivos, foram citados redução dos surtos, controle parcial da doença, acesso e facilidade de uso e intervalo aumentado entre surtos. Em relação aos resultados negativos, foram mencionados falha terapêutica, problemas de saúde adicionais (obesidade, ansiedade e depressão, diabetes, infecções graves e repetitivas), baixa adesão a tratamentos orais devido aos efeitos colaterais, progressão da incapacidade, necessidade de internação hospitalar para tratamentos específicos (Quadro 8).

Quadro 8. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 20/2024 sobre resultados positivos e negativos relacionados à experiência com outras tecnologias.

Categorias		Trechos ilustrativos
Resultados positivos e facilidades	Redução dos surtos	<i>“Redução discreta a moderada na recorrência de surtos.”</i> <i>“Redução importante dos surtos após introduzir Rituximabe e, mais recentemente, com tocilizumabe.”</i>
	Controle parcial da doença	<i>“Controle parcial de alguns pacientes, aproximadamente 70% dos pacientes.”</i>
	Acesso	<i>“Acesso rápido uma vez que o próprio paciente compra, com receita simples.”</i> <i>“Azatioprina tem baixo preço e fácil acesso no SUS.”</i>

	Facilidade de uso	<i>“Azatioprina tem a facilidade do uso oral e tem facilidade de acesso no SUS, porém ainda sem código para a doença-CID 10- G36, O Rituximabe tem eficácia mediana e uso em infusão de 6/6 meses.”</i>
	Intervalo aumentado entre surtos	<i>“nao tenho mais tantos surtos frequentes ,com poucos intervalos usando o rituximabe.”</i>
Resultados negativos e dificuldades	Falha terapêutica	<i>“Após 10 anos com uso de azatioprina houve falha terapêutica. Rituximabe houve falha desde o início.”</i> <i>“Azatioprina teve falha terapêutica e o Rituximabe me deixou com a imunidade muito baixa, fazendo ter mais de 10 infecções/ano.”</i>
	Problemas de saúde adicionais	<i>“Efeitos colaterais, como hipertensão arterial sistêmica, obesidade, diabetes mellitus, osteoporose, secundários ao uso de corticosteróides em altas doses por longos períodos, infecções secundárias a imunossupressão, controle parcial da atividade da doença (novos surtos).”</i>
	Baixa adesão ao tratamento oral	<i>“Drogas orais como azatioprina, apresentam pouco eficácia, aderência ruim , e efeitos colaterais que pioram a adesão!”</i>
	Progressão da incapacidade	<i>“Resultados parcialmente eficazes e individualizados, sem estabilidade da doença , com progressão da incapacidade.”</i>
	Necessidade de internação hospitalar	<i>“Pouca eficácia (azatioprina), necessidade de internação hospitalar por 7 dias em cada protocolo de tratamento e cateter venoso central (plasmaferese) com todos os riscos incluídos nisto.”</i>

Fonte: CP nº 20/2024, Conitec.

Algumas contribuições recebidas estavam relacionadas a aspectos técnicos-científicos, em especial aquelas realizadas nos campos de “evidências clínicas” e “estudos econômicos”. Entre os principais pontos discutidos por essas contribuições, estão os seguintes:

- Reforço dos achados do estudo N-Momentum, evidência já incluída no relatório;
- Indicação de diretriz internacional e outras evidências que recomendam/apontam benefícios do tratamento com a tecnologia em avaliação;
- Alternativa para pacientes que não atingem as metas com os tratamentos disponíveis atuais;
- Experiências na prática clínica com observação de melhora clínica, aumento da expectativa de vida e superioridade da medicação em estudos apresentados;
- Impacto financeiro em pacientes que não podem adquirir a medicação necessária e devido a isso podem se submeter a internações prolongadas e sequelas irreversíveis;
- Tratamentos que reduzem surtos e internações são economicamente justificáveis;
- Pacientes sem sequelas são economicamente ativos, reduzindo custos a longo prazo.

As demais contribuições foram realizadas no formato de anexo (24 anexos foram recebidos), sendo que a maioria era desfavorável à recomendação preliminar de não incorporação do inebilizumabe, e apenas uma contribuição foi

favorável a não incorporação da tecnologia em avaliação.

A Associação Brasileira de Neuromielite Óptica apontou o caráter raro da doença, bem como a falta de terapêutica, inferindo que:

“...defende e insiste na incorporação do Inebilizumabe ao SUS para garantir um melhor tratamento para as pessoas com DENMO e que este proporcione conforto mental e emocional diante da angústia de possíveis surtos novos em virtude do medicamento mostrar segurança e eficácia. Afirmamos que uma medicação on label disponibilizada pelo SUS é indispensável e se faz urgente pela gravidade da doença e severidade que se manifestam os surtos.”

O Hospital Universitário da Universidade Federal do Espírito Santo apontou que, devido à ausência de PCDT, muitos pacientes têm o CID de esclerose múltipla para conseguir acesso aos medicamentos, distorcendo as estatísticas reais de prevalência da condição. De forma complementar, o Ambulatório de neuroimunologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe destacou a ausência de PCDT para tratamento do espectro da neuromielite óptica, descrevendo que:

“Nota-se urgência no desenvolvimento e publicação de um PCDT para uma doença rara e altamente incapacitante em jovens, como a NMOSD, com acesso garantido a tratamento... a incorporação de um medicamento on label como o inebilizumabe...pode ser coerente com a Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014 que Instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.”

A Associação de Pessoas com Esclerose Múltipla do DF apresentou dados de estudos epidemiológicos relacionados à condição e sugere a incorporação, visto que não há tratamento específico no SUS, potencialmente motivando os pacientes a procurarem a via judicial. A Associação Brasileira de Pacientes Alérgicos, Crônicos e de Doenças Raras destacou a necessidade da incorporação do inebilizumabe ao SUS devido à gravidade da doença e apontou dados de eficácia e segurança da tecnologia e diretrizes que recomendam o uso.

O grupo de Farmacologia da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo sugeriu analisar a relação custo-efetividade dentro de um cenário no qual há lacuna assistencial no SUS para a condição, os custos envolvidos da tecnologia em consulta pública e a presença de alternativas de menor custo.

Entre os anexos, um profissional de saúde destacou, em sua contribuição:

“entendo que os custos da incorporação da medicação são elevados, porém a redução de surtos da doença também reduz significativamente os custos com hospitalizações e terapias adicionais, visto que em vigência de um surto estes pacientes frequentemente necessitam de tratamento

com corticoterapia endovenosa, plasmaferese, ventilação mecânica, internação prolongada em leito de Unidade de Terapia Intensiva e acompanhamento com equipe multiprofissional para reabilitação, além do grande prejuízo em qualidade de vida.”

Outra contribuição em anexo foi da indústria Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., apontando considerações relacionadas às informações científicas do satralizumabe, citado pelo Comitê de Medicamentos na reunião inicial, comunicando futura submissão de dossiê com essa tecnologia também para avaliação da Conitec.

A única contribuição favorável à não incorporação da tecnologia foi o anexo de um profissional da saúde da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, apontando a falta de estudos por outras agências de saúde e estudos mais robustos sobre o tema, além de inferir que a tecnologia ainda é pouco difundida e necessita de mais evidências sobre custo-efetividade.

Uma contribuição em formato de anexo foi submetida pelo fabricante do inebilizumabe. O documento apresentou esclarecimentos, ressaltando alguns pontos do relatório de recomendação preliminar da Conitec.

Em relação ao tratamento do DENMO, o demandante afirmou que “até o momento não existe cura para o distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO), assim o tratamento do DENMO se concentra em duas frentes: prevenção de surtos/tratamento de longo prazo (terapias modificadoras da doença) e tratamento agudo dos surtos (imunossupressão com corticoide em alta dose e/ou plasmaferese)”, apresentando um algoritmo de tratamento (Figura 8).

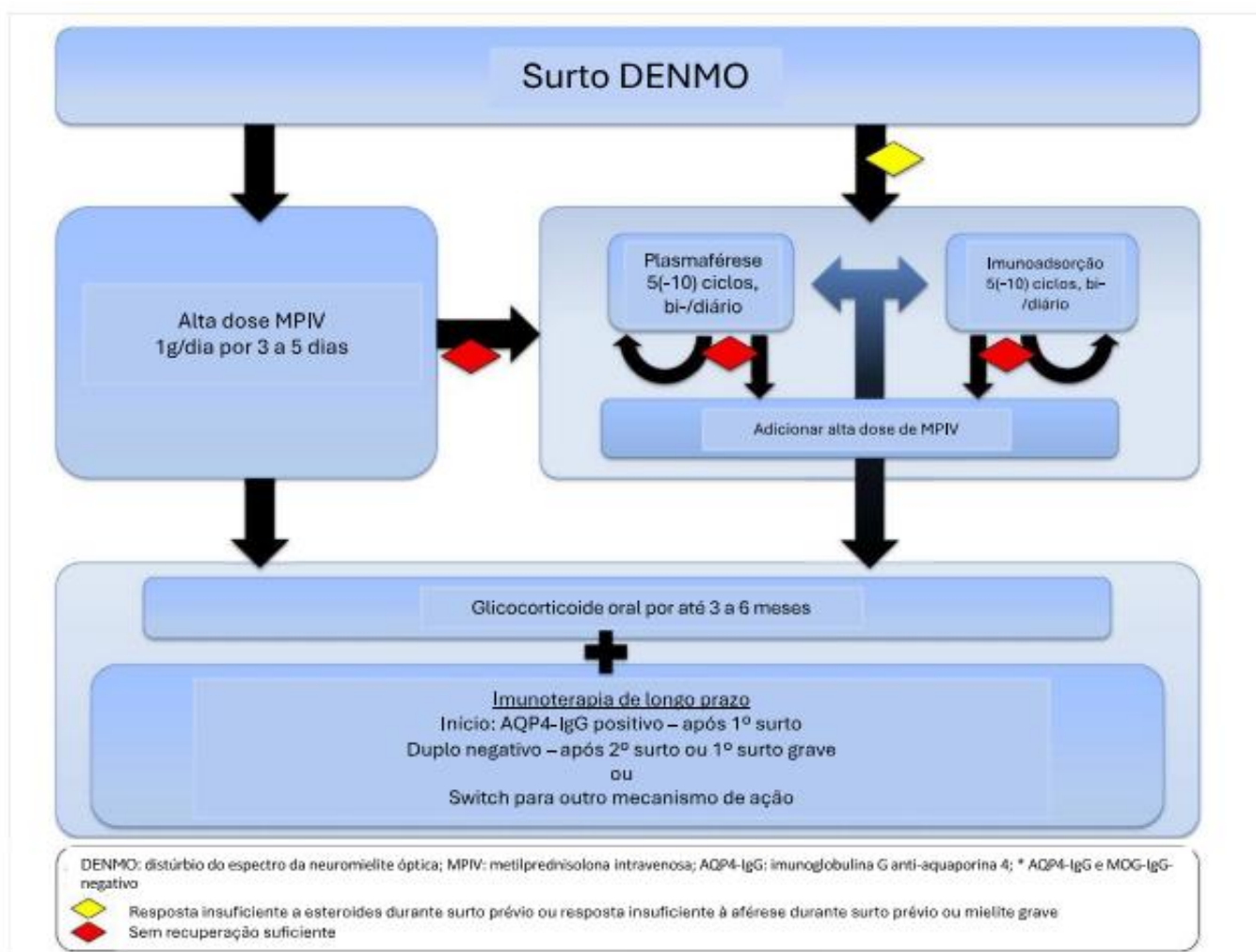


Figura 8. Padrão de tratamento para DENMO: tratamento agudo dos surtos e imunoterapia de longo prazo.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Apresentou também contribuições quanto à revisão sistemática de literatura, especificamente em relação à PICO, reforçando que o uso de imunossupressores nos estudos foi realizado apenas por 21 dias do início do tratamento com inebilizumabe. Em relação ao risco de viés, solicitou-se reconsideração, conforme apresentado no dossiê inicial (baixo risco de viés). E quanto ao GRADE, sugeriu-se alta certeza de evidência para todos os desfechos avaliados, exceto acuidade visual e internações hospitalares, que seriam rebaixados em um nível para imprecisão.

Quanto às contribuições relacionadas à avaliação econômica e AIO, as alterações realizadas no modelo econômico pelo demandante e apresentadas na CP constituíram adequações no preço prosto para incorporação, taxa de descontinuação e participação de mercado, conforme listado na Tabela 19.

Tabela 19. Alterações realizadas no modelo econômico e análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Descrição	Valor anterior	Novo valor
Preço proposto para incorporação	O proponente realizou uma nova proposta de preço, considerando um desconto de 45% em relação ao PMVG* sem impostos, assumindo o modelo de aquisição de inebilizumabe via importação direta.	R\$ 168.512,20**	R\$ 126.146,00
Taxa de descontinuação	No dossiê de avaliação de tecnologia submetido à Conitec, considerou-se uma taxa de descontinuação de 5,32% ao ano, aplicada, apenas, no primeiro ano de tratamento. A nova proposta considera a aplicação desta taxa durante todo o horizonte de tempo do estudo.	5,32% apenas no primeiro ano de tratamento	5,32% ao longo de todo o horizonte temporal do estudo
Participação de mercado	A participação de mercado inicialmente proposta foi considerada baixa para uma nova tecnologia sem comparadores ativos. O proponente acatou esta crítica e propôs uma participação de mercado mais agressiva para o produto.	5% / 10% / 15% / 30% / 40%	10% / 15% / 25% / 35% / 55%

Fonte: Contribuição do demandante à Consulta Pública nº 20/2024. *PMVG (sem impostos) R\$ 229.355,65, de acordo com tabela da CMED. ** Equivalente ao preço ofertado de R\$ 233.525,78, considerando os impostos no processo inicial PIS/COFINS e ICMS 18%)

O demandante ratificou algumas das premissas adotadas no modelo econômico, além das estimativas epidemiológicas adotadas, tais como caracterização da população, prevalência de DENMO e percentual de pacientes com marcador AQP4-IgG positivo. Todavia, os seguintes aspectos foram verificados por este NATS:

- O demandante apresentou três estudos (Bichuetti, 2019; Fukuda, 2022; Lana-Peixoto, 2021), cujos dados foram agregados por meio de meta-análise, utilizando um modelo de efeitos aleatórios, que verificou uma taxa de pacientes AQP4-IgG de 59,7% (IC 95%: 52,3%; 67,1%). Estes dados corroboram o valor utilizado no modelo econômico de 58,2%, de Rivera et al., 2021, que pode ser considerada uma aproximação adequada do valor que será encontrado na sociedade. Na meta-análise, porém, há uma inconsistência nas estimativas atribuídas ao estudo de Fukuda et al., 2022, uma vez que 75 dos 91 participantes desse estudo foram testados para AQP4-IgG. No entanto, considerou-se que essa divergência não tem impacto significativo no resultado da meta-análise.
- Quanto à realização de um painel de especialistas para estimar os recursos necessários ao manejo da DENMO, mesmo tendo o demandante acrescentado parte do procedimento da condução do painel, a caracterização dos painelistas e o racional empregado para estimar os recursos e suas probabilidades de uso poderiam ser mais bem detalhados.
- Os custos dos medicamentos utilizados na atenção hospitalar estão previstos no valor da internação, que é reembolsada à instituição por meio da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) faturada. Para os medicamentos listados, em tese, não existe regime diferenciado de faturamento ou complementação da AIH que justifique considerar o custo adicional desse medicamento na hospitalização.

- Para a submissão inicial à Conitec, o proponente optou pela não inclusão no modelo econômico dos custos com testes para confirmar a presença de anticorpo AQP4-IgG. Todavia, a empresa se compromete em fornecer os testes, mediante solicitação médica, de acordo com os critérios definidos em um possível PCDT para essa doença, como forma de apoio temporário à criação de uma linha de cuidado para o tratamento de pacientes com DENMO.

Após as alterações aplicadas ao modelo econômico, a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de inebilizumabe vs. placebo passou de R\$ 917.651/QALY para R\$ 518.351/QALY, o que representa uma redução de aproximadamente 44% em relação ao cenário inicialmente submetido à Conitec (Tabela 20).

Tabela 20. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Inebilizumabe	Placebo	Incremental
Custo total	R\$ 2.922.520	R\$ 264.869	R\$ 2.657.652
Custo de aquisição de medicamentos	R\$ 2.464.776	R\$ 0	R\$ 2.464.776
Custo de administração de medicamentos	R\$ 12	R\$ 0	R\$ 12
Custos relacionados à doença*	R\$ 456.039	R\$ 264.759	R\$ 191.280
Eventos adversos	R\$ 1.693	R\$ 109	R\$ 1.583
AVAQs	6,99	1,86	5,13
AVs	11,80	5,42	6,39
Surtos de DENMO	3,50	6,80	-3,35
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 518.351
RCEI (R\$ / AV ganho)			R\$ 416.219
RCEI (R\$ / surto evitado)			R\$ 792.200

Fonte: Contribuição do demandante à Consulta Pública nº 20/2024. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental. * Inclui manejo da doença estável e dos surtos de DENMO.

A nova análise de impacto orçamentário (AIO) contempla as alterações já vistas na análise de custo-efetividade e conta com a nova distribuição de participação de mercado. Na Tabela 21, são apresentados os novos resultados da AIO.

Tabela 21. Resultado da análise de impacto orçamentário (em R\$).

Desfechos	2025 (R\$)	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	Total (R\$)
Projetado	184.914.379	212.177.954	304.218.293	383.248.074	577.779.970	1.662.338.670
Referência	93.727.206	104.31.771	109.258.519	109.688.762	100.661.262	517.767.521
Incremental	91.187.173	107.746.183	194.959.774	273.559.312	477.118.707	1.144.571.149

Fonte: Contribuição do demandante à Consulta Pública nº 20/2024.

A nova proposta de impacto orçamentário resultou em um impacto incremental de R\$ 91 milhões no primeiro

ano após a incorporação. Este valor atinge R\$ 477 milhões no quinto ano, resultando em um impacto incremental, acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 1,14 bilhão. O novo resultado representa uma redução de aproximadamente 28% em relação ao cenário inicialmente proposto (R\$ 1.592.755.545). É importante ressaltar que, neste novo cenário, um número de paciente significativamente superior passa a ser tratado com o medicamento, quando comparado com o cenário inicialmente proposto (Tabela 22).

Tabela 22. Comparação entre o número de pacientes atendidos no cenário inicialmente submetido à Conitec e no novo cenário.

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029
Nova Projeção Consulta Pública	238	383	681	1.014	1.689
Submissão inicial	119	255	409	869	1.228
Incremental	119	128	272	145	461

Fonte: Contribuição do demandante à Consulta Pública nº 20/2024.

Assim, a nova proposta apresentada pelo demandante resume-se em:

- Preço de 126.146,00 para embalagem com 3 frascos para infusão, que representa uma redução de 25% em relação a proposta de preço ofertado no dossiê inicial.
- Aumento de 28% no número de pacientes a serem tratados durante os 5 anos, considerando maior participação de mercado.
- O impacto orçamentário, nessa nova proposta, representa uma redução de 28%, em comparação ao cenário do dossiê inicial.

O NATS revisou as análises econômicas a partir do modelo enviado pelo demandante, atualizando os dados submetidos na CP, a saber: novo preço proposto para incorporação; taxa de descontinuidade anual; e participação do mercado. Apesar do impacto pouco significativo nos valores finais de custo-efetividade e impacto orçamentário, oportunizou-se os ajustes apontados pelo NATS no relatório inicial, que compreendiam:

- Correção dos custos com medicamentos considerados em duplicata no modelo: manejo de surtos, redução de R\$ 210,02 por evento; manejo clínico EDSS 0 a 3 pontos, redução anual de R\$ 7,74; manejo clínico EDSS 3,5 a 5,5 pontos, redução anual de R\$ 23,22; manejo clínico EDSS 6+, redução anual de R\$ 46,44.
- Inclusão dos custos de manejo farmacológico do evento adverso artralgia: foi considerado o uso de analgésicos/anti-inflamatórios, omeprazol e prednisona constantes da RENAME e dispensados ambulatorialmente no SUS, acrescentado o custo anual de R\$ 4,10 no manejo desse evento adverso.

- Inclusão dos custos dos exames laboratoriais anteriores ao início do tratamento com inebilizumabe, tais como testes para quantificação de imunoglobulinas séricas, contagem de células B e hemograma completo, incluindo diferenciais; triagem dos vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV); avaliação para tuberculose ativa e teste para infecção latente. Conforme tabela SIGTAP, o custo estimado com exames antes do início do tratamento é de R\$ 136,88, que incide uma única vez entre os pacientes tratados com inebilizumabe.
- Inclusão do teste qualitativo Anti Aquaporina-4 IgG: não foi verificada aquisição federal desse teste para estimativa de valor na avaliação econômica. Conforme informação apresentada pelos especialistas na reunião de apreciação inicial, foi considerado o valor de R\$ 450,00 para discriminar, entre todos os pacientes diagnosticados com DENMO, aqueles com AQP4-IgG positivo, elegíveis ao tratamento com inebilizumabe.

Conforme apresentado na tabela 23, a RCUI calculada pelo NATS foi de R\$ 512 mil / AVAQ ganho, consistente com os resultados apresentados pelo demandante na CP. Na análise de sensibilidade determinística conduzida pelo NATS, verificou-se que as mesmas variáveis citadas na submissão inicial (tempo até o primeiro surto, perda de *utility* relacionada ao surto, progressão do EDSS relacionada ao surto e *utility* por EDSS) apresentavam maior relevância nas alterações da RCUI.

Tabela 23. Resultado da análise de custo-efetividade calculada pelo NATS.

Desfechos	Incremental
RCEI (R\$ / AV ganho)	R\$ 418.443
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)	R\$ 512.480
RCEI (R\$ / surto evitado)	R\$ 714.235

Fonte: Elaborado pelo NATS.

Em relação à AIO, o NATS também fez novos cálculos seguindo as diretrizes nacionais, com preços mencionados na CP e os demais aspectos apresentados acima. Verificou-se impacto incremental crescente de R\$ 91 milhões no primeiro ano da incorporação a R\$ 503 milhões no quinto ano e acumulado de R\$ 1,195 bilhão, isto é, 4,39% maior que a nova AIO apresentado pelo demandante na CP.

Por fim, o NATS conduziu uma nova análise de cenários, oscilando as variáveis apresentadas na tabela 24. O demandante estimou a participação de mercado a partir de dados do tratamento de esclerose múltipla, na ocasião da incorporação de natalizumabe em um cenário sem outra opção terapêutica no SUS. Estes valores foram utilizados como limite inferior da participação de mercado para a presente análise de cenários. Para limite superior, consideraram-se valores de 25% no primeiro ano a 80% no quinto ano, de acordo com apontamentos presentes no Relatório de

Recomendação nº 446 de abril/2019 – Ocrelizumabe para tratamento de esclerose múltipla. Naquela ocasião, considerou-se subestimada a participação de mercado de 60% em 5 anos por se tratar de uma condição clínica que não possuía outro tratamento disponível. Este grupo avaliador ressalta que, dada a incerteza relacionada à carência de dados epidemiológicos robustos que reflitam a prevalência da DENMO e presença de marcador AQP4-IgG na população brasileira, é oportuno considerar a plausibilidade dos cenários apresentados.

Tabela 24. Análise de cenários - impacto incremental acumulado em 5 anos (em R\$).

Cenário	Variação	Resultado
Participação de mercado em 5 anos		
Limite inferior	17% / 20% / 29% / 37% / 42%	R\$ 1.152.521.372
Limite superior	25% / 45% / 65% / 72% / 80%	R\$ 2.267.021.948
Prevalência		
Limite inferior	0,39 casos por 100 mil	R\$ 437.642.156
Limite superior	4,52 casos por 100 mil	R\$ 2.079.410.376
Pacientes AQP4-IgG positivos		
Limite inferior	35,4%	R\$ 726.292.040
Limite superior	80,8%	R\$ 1.658.795.727

Fonte: Elaborado pelo NATS.

14 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 130ª Reunião Ordinária, no dia 06 de junho de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação de inebilizumabe no tratamento de pacientes adultos com distúrbios do espectro da neuromielite óptica (DENMO) que são soropositivos para a imunoglobulina G antiaquaporina-4 (AQP4-IgG). Para essa decisão, os membros do Comitê levaram em consideração as atualizações das análises econômicas e impacto orçamentário, em virtude do novo preço proposto pelo demandante. Reconheceu-se também a necessidade de elaboração de um PCDT para orientar uma linha de cuidado desses pacientes, incluindo o diagnóstico. Além disso, destacou-se a importância de se avaliar a incorporação do teste AQP4-IgG antes de uma potencial incorporação de medicamentos para pacientes que necessitam desse diagnóstico, como o inebilizumabe. Por fim, apesar da redução de preço do medicamento, o inebilizumabe continuou apresentando uma razão de custo-efetividade incremental muito acima do limiar de custo-efetividade da Conitec e um impacto orçamentário considerado bastante expressivo para o SUS. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 904/2024.

15 DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 30, DE 26 DE JUNHO DE 2024

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o inebilizumabe no tratamento de pacientes adultos com distúrbios do espectro da neuromielite óptica (DENMO) que são soropositivos para a imunoglobulina G antiaquaporina-4 (AQP4-IgG).

Ref.: 25000.187241/2023-80.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o inebilizumabe no tratamento de pacientes adultos com distúrbios do espectro da neuromielite óptica (DENMO) que são soropositivos para a imunoglobulina G antiaquaporina-4 (AQP4-IgG).

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16 REFERÊNCIAS

1. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc.* abril de 2017;92(4):663–79.
2. National Organization for Rare Disorders (NORD). Neuromyelitis optica spectrum disorder. 2018. p. 1–10.
3. Fukuda TG, Silva ITF, dos Santos TSS, Filho MBP, de Abreu FF, Oliveira-Filho J. Clinical and prognostic aspects of patients with the Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) from a cohort in Northeast Brazil. *BMC Neurol.* 16 de dezembro de 2022;22(1):95.
4. Chan KH, Lee CY. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 11 de agosto de 2021;22(16):8638.
5. 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.
6. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers.* 22 de outubro de 2020;6(1):85.
7. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: A multicenter analysis. *Arch Neurol.* setembro de 2012;69(9):1176–80.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: Effect of gender. *J Neurol Sci.* novembro de 2009;286(1–2):18–23.
14. 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.
15. Pereira FFCC, Pereira ABC, Alvarenga RMP, Vasconcelos CCF. The prevalence of Neuromyelitis optica in a Brazilian City. *J Neurol Sci.* outubro de 2015;357:e207.
16. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* 19 de dezembro de 2012;9(1):14.
17. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 14 de março de 2011;108(9):3701–6.
18. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2 de março de 2016;17(3):273.
19. The Guthy-Jackson Charitable Foundation. What is NMO?
20. 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).
21. 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.
 22. 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.
 23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consultas produtos para saúde . 2021.
 24. 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).
 25. National Multiple Sclerosis Society. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) . 2022.
 26. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 13 de agosto de 2010;17(8):1019–32.
 27. 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).
 28. 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*. outubro de 2020;45:102428.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Horizon Therapeutics Brasil Ltda. UPLIZNA (inebilizumabe) [Bula]. Cajamar; 2022.
 33. Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil LTDA. Ultomiris® (ravulizumabe). Sao Paulo; 2023.
 34. Schuh E, Berer K, Mulazzani M, Feil K, Meinel I, Lahm H, et al. Features of Human CD3+CD20+ T Cells. *The Journal of Immunology*. 15 de agosto de 2016;197(4):1111–7.
 35. Chen D, Gallagher S, Monson N, Herbst R, Wang Y. Inebilizumab, a B Cell-Depleting Anti-CD19 Antibody for the Treatment of Autoimmune Neurological Diseases: Insights from Preclinical Studies. *J Clin Med*. 24 de novembro de 2016;5(12):107.
 36. Herbst R, Wang Y, Gallagher S, Mittereder N, Kuta E, Damschroder M, et al. B-Cell Depletion In Vitro and In Vivo with an Afucosylated Anti-CD19 Antibody. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. outubro de 2010;335(1):213–22.
 37. Horizon Therapeutics Brasil Ltda. Uplizna (inebilizumabe) [Bula do medicamento] Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2023 [citado 22 de março de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=154280001>
 38. Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk D, et al. Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOMentum study of inebilizumab in NMOSD. *Multiple Sclerosis Journal*. 4 de novembro de 2021;27(13):2052–61.
 39. Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, Cimbora D, She D, Drappa J, et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants

- taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOMentum trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 1º de maio de 2022;28(6):925–32.
40. Fujihara K, Kim HJ, Saida T, Misu T, Nagano Y, Totsuka N, et al. Efficacy and safety of inebilizumab in Asian participants with neuromyelitis optica spectrum disorder: Subgroup analyses of the N-MOMentum study. *Mult Scler Relat Disord*. novembro de 2023;79:104938.
 41. 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. *The Lancet*. outubro de 2019;394(10206):1352–63.
 42. Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk D, et al. Disability Outcomes in the N-MOMentum Trial of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. maio de 2021;8(3).
 43. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua de mortalidade [Internet] [Internet]. 2021 [citado 23 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.google.com/url?q=https://www.ibge.gov.br/estatisticas/novoportal/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html&sa=D&source=docs&ust=1711217456192702&usg=AOvVaw0l-Db-8aBggpfHPMLiMLMW>
 44. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes*. 31 de dezembro de 2009;7(1):27.
 45. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet] [Internet]. 2023 [citado 23 de março de 2024]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br>
 46. Ministério da Saúde (Brasil). Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet] [Internet]. 2023 [citado 23 de março de 2024]. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>
 47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2º ed. Brasília; 2014. 132 p.
 48. 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).
 49. 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.
 50. Horizon Therapeutics Brasil Ltda. Uplizna (inebilizumabe) [Bula do medicamento] Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2023 [citado 22 de março de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=154280001>
 51. 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. *The Lancet*. outubro de 2019;394(10206):1352–63.
 52. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção populacional 2018: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Internet] [Internet]. 2018 [citado 23 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-depopulacao>
 53. 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.
 54. 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.
 55. Alvarenga M, Schimidt S, Alvarenga RP. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. *Mult Scler J Exp*

Transl Clin. 25 de setembro de 2017;3(3):205521731773009.

56. 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.
57. 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.
58. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
59. Página inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
60. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em março de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
61. Página inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em março de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
62. Página inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em março de 2024. Disponível em: www.fda.gov
63. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
64. CADTH Reimbursement Review. Inebilizumab (Uplizna). 2024.
65. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Inebilizumab for treating neuromyelitis optica spectrum disorders [ID1529].
66. G-BA. Pharmaceutical Directive/Annex XII: Inebilizumab (neuromyelitis optica spectrum disorders, anti-aquaporin-4 IgG seropositive).
67. iQWiG. [A22-74] Inebilizumab (neuromyelitis optica spectrum disorders [NMOSD]) – Benefit assessment according to § 35a SGB V.

APÊNDICE 1 - Busca patentária

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 dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de março de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis: ["inebilizumab"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope* e *Orange book*: documento de patente internacional
- (3) INPI: documento de patente nacional

2. Busca patentária

Não foram identificados documentos patentários relacionados à formulação e produto deste medicamento.

