2025

Revisão sistemática

INEBILIZUMABE PARA DOENÇA DO ESPECTRO DA NEUROMIELITE ÓPTICA

Elaboração:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv - HSL)

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS · CNJ CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA · PROADI SUS PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · GOVERNO DO BRASIL DO LADO DO POVO BRASILEIRO

Título: Inebilizumabe para doença do espectro da neuromielite óptica.

Local e data: São Paulo, 30 de dezembro de 2025.

Elaboração: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio Libanês (NATS/NEv -HSL).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS/NEv-HSL declaram não possuir conflitos de interesses financeiros ou não-financeiros relacionados a este estudo.

CONTEXTO

Revisões sistemáticas são estudos secundários que mapeiam, avaliam criticamente e sintetizam os resultados de estudos primários disponíveis na literatura que respondem uma mesma pergunta de interesse. Métodos sistematizados, reprodutíveis e transparentes devem ser adotados para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos por uma revisão sistemática [1].

A pergunta de interesse é o ponto de partida de uma revisão sistemática sobre os efeitos de uma intervenção e pode ser estruturada por meio do acrônimo PICOS, que representa os seguintes componentes da pergunta:

P - população ou condição de saúde de interesse - exemplo: fibromialgia

I - intervenção que está sendo avaliada - exemplo: exercícios físicos.

C - comparador (intervenção disponível como opção ou placebo, se for o caso) – exemplo: não fazer exercícios físicos.

O - desfechos de interesse (do inglês, *outcomes*) – exemplo: controle da glicemia, risco cardiovascular, morte, qualidade de vida etc.

S - desenho de estudo primário incluído (do inglês, *study design*) – exemplo: ensaios clínicos randomizados.

Após uma busca ampla e sensível na literatura, os estudos são selecionados por meio de um processo sistematizado, transparente e em duplicata. Os estudos incluídos são avaliados quanto a sua qualidade metodológica e risco de viés. Sínteses quantitativas (meta-análises) ou narrativas são conduzidas, a depender de critérios pré-estabelecidos e da disponibilidade dos dados dos estudos primários para os desfechos de interesse.

Ao final da revisão sistemática, é avaliada a confiança/certeza no conjunto das evidências identificadas para cada desfecho, considerando cinco critérios: a qualidade metodológica dos estudos incluídos, a variabilidade e a precisão dos resultados, se as evidências identificadas respondem de forma direta ou indireta à pergunta de investigação e se existe risco de viés de publicação[2].

A revisão sistemática é considerada uma ferramenta essencial no processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema ou serviço de saúde. A avaliação de tecnologias consiste em um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para

determinar o valor de uma tecnologia em saúde em diferentes pontos do seu ciclo de vida, considerando a perspectiva do sistema de saúde e de seus usuários. O propósito é informar a tomada de decisão para promover um sistema de saúde equânime, eficiente e de alta qualidade[3].

A revisão sistemática apresentada neste documento avalia os efeitos de uma intervenção para uma condição de saúde a fim de informar a tomada de decisão por meio de evidências científicas. Os resultados, em alguns casos, podem indicar que as evidências disponíveis são insuficientes em termos de quantidade ou qualidade, e sugerir que estudos adicionais sejam planejados e desenvolvidos. Esta revisão sistemática fornece, assim, embasamento técnico para a decisão, que deve também considerar aspectos socioculturais, econômicos, acessibilidade e equidade.

Portanto, as conclusões de uma revisão sistemática não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando as especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, e assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição de saúde.

SUMÁRIO

CONTEXTO **3**
LISTA DE FIGURAS **8**
LISTA DE QUADROS **8**
LISTA DE ANEXOS **8**
1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL **9**
2. RESUMO EXECUTIVO **13**
3. OBJETIVO **15**
4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO **15**
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde 15
4.2 Tratamento atual para a condição de saúde 17
5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA **19**
5.1 Descrição técnica 19
5.2 Tecnologias comparadoras 21
5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia 21
5.4 Custos da tecnologia e dos comparadores 21
6. MÉTODOS **22**
6.1 Pergunta estruturada 22
6.2 Critérios de elegibilidade 23
6.3 Desfechos de interesse 24
6.4 Busca por estudos 25
6.5 Seleção dos estudos 26
6.6 Extração de dados 26
6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos 26
6.8 Unidade de análise 27
6.9 Apresentação dos estudos 27
6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados 27
6.11 Investigação da heterogeneidade 27
6.12 Análises adicionais 27
6.13 Investigação de viés de publicação 28
6.14 Dados faltantes 28
6.15 Avaliação da certeza da evidência 28
7. RESULTADOS **28**
7.1 Resultados da busca 28
7.2 Características dos estudos incluídos 29
7.3 Risco de viés do estudo incluído 32
7.4 Resultados do ECR incluído e avaliação da certeza da evidência 33
8. DISCUSSÃO **41**
9. CONCLUSÕES **42**

REFERÊNCIAS **44**
ANEXOS **52**

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIAÇÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AQP4-IgG	Anticorpo anti-aquaporina-4
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CDA-AMC	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DANS	Data Archiving and Networked Services
DENMO	Doença do Espectro da Neuromielite Óptica
DM	Diferença de médias
DMP	Diferença de médias padronizada
DR-IgG4	Doença relacionada à imunoglobulina G4
EMA	European Medicines Agency
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
Embase	Excerpta Medica dataBASE
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EP	Erro padrão
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IV	Intravenosa
LCLA	Low-contrast letter acuity
LSM	Least-squares mean
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
LCR	Líquido cefalorraquidiano

mg	Miligramas
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHS	National Health Service
NMO-IgG	Imunoglobulina G para neuromielite óptica
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PICOS	Acrônimo para população, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos), *study design* (tipo de estudo)
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RoB	Risk of Bias
RR	Risco relativo
SF-36	Short-Form Health Survey de 36 itens
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO-ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos. **29**
Figura 2. Risco de viés do ECR incluído e com resultados disponíveis. **33**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Informações do registro do inebilizumabe na Anvisa. **19**
Quadro 2. Custos das tecnologias disponíveis no SUS. **22**
Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS. **23**
Quadro 4. Principais características do ECR incluído e com resultados disponíveis. **30**
Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE) dos desfechos primários. **35**
Quadro 6. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE) dos desfechos secundários. **38**

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse desta revisão e utilizadas nos ECR incluído. **52**
Anexo II. Estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas consideradas (26/09/2025). **53**
Anexo III. Estudos excluídos após leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n= 30). **55**
Anexo IV. Principais características do ECR em andamento. **57**
Anexo V. Risco de viés dos ECR incluído. **60**
Anexo VI. Resultados do ECR incluído para os desfechos considerados nesta revisão. **64**

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Pergunta de interesse

Quais são os efeitos (coisas boas e ruins) do medicamento inebilizumabe para tratar pessoas com neuromielite óptica? Em outras palavras, a pergunta quer saber se o medicamento inebilizumabe traz benefícios, como a melhora do tempo até ter um surto e da capacidade de enxergar, e se há algum risco ou efeito negativo ao usá-lo.

Mensagens-chave

O inebilizumabe provavelmente reduz o risco de recidiva de crises (surtos), a progressão da incapacidade e o risco de internação hospitalar pela neuromielite óptica. Ele tem efeito incerto no risco de eventos colaterais graves. O inebilizumabe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença no risco de qualquer efeito colateral e na melhora da acuidade visual (visão).

O que é a doença do espectro neuromielite óptica?

A doença do espectro da neuromielite óptica é uma doença rara e autoimune na qual o sistema de defesa do organismo ataca erroneamente partes do próprio sistema nervoso. Esse ataque é dirigido principalmente contra o nervo óptico, responsável pela visão, e a medula espinhal, que transmite informações entre o cérebro e o resto do corpo. Ela pode causar perda de visão e fraqueza nos membros, sendo mais comum em mulheres.

Em cerca de 70–80% dos casos, é encontrado um anticorpo (célula de defesa) chamado anti-AQP4, que ajuda no diagnóstico. No entanto, como uma minoria das pessoas não apresenta esse marcador detectável, o diagnóstico é feito combinando exame clínico, exames de sangue e de imagem (como ressonância magnética).

Como a neuromielite óptica é tratada?

O tratamento da neuromielite óptica é estruturado em controle imediato dos surtos agudos, a prevenção de novas crises e o gerenciamento dos sintomas e reabilitação. Na fase aguda, utilizam-se corticoides intravenosos e, em casos graves, a troca de plasma para interromper o ataque imunológico. Para prevenção a longo prazo, empregam-se medicamentos imunossupressores ou terapias biológicas que modulam especificamente a resposta imune. Paralelamente, a reabilitação com fisioterapia, terapia ocupacional e apoio psicológico também é importante para manter a qualidade de vida.

Qual o objetivo da revisão sistemática?

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar como o inebilizumabe funciona no tratamento da doença do espectro da neuromielite óptica, avaliando se este medicamento:

- pode diminuir recidivas - novos surtos da doença;
- pode reduzir o número de pessoas com incapacidade;
- tem efeito na acuidade visual (visão);
- tem efeito na qualidade de vida;
- pode ter efeitos colaterais (desde eventos adversos leves até eventos graves);

O que esta revisão fez?

Esta revisão sistemática reuniu as melhores informações científicas disponíveis para investigar os efeitos do inebilizumabe, comparado a um placebo ou a outro tratamento, em pessoas com doença do espectro da neuromielite óptica.

Os pesquisadores analisaram os resultados de diversos estudos, resumiram todas as descobertas e avaliaram a qualidade e a confiabilidade das evidências. Ou seja, verificaram se os dados eram sólidos o suficiente para tirar conclusões seguras

sobre os benefícios e os riscos do uso do inebilizumabe no tratamento desta condição.

O que foi identificado?

Foi identificado um estudo clínico com dados de desfechos disponíveis que avaliou o uso do inebilizumabe em pessoas com transtorno do espectro da neuromielite óptica. Esse estudo incluiu 230 participantes adultos, que foram acompanhados por cerca de 28 semanas e divididos em dois grupos: o grupo que usou inebilizumabe e o grupo que usou placebo (substância que não contém ingredientes ativos, dada durante o estudo como se fosse um medicamento verdadeiro).

Os resultados mostram que o inebilizumabe, quando comparado ao placebo:

- provavelmente reduz o tempo até a recidiva da doença (surtos) e de internações hospitalares pela doença.
- provavelmente diminui a quantidade de pessoas que apresentam piora da incapacidade.
- tem efeito incerto no risco de eventos colaterais graves.
- pode resultar em pouca ou nenhuma diferença no risco de qualquer efeito colateral e na melhora da visão.

Quais são as limitações das evidências?

O estudo analisado tem algumas falhas que afetam a confiabilidade dos seus resultados. As principais limitações são:

- o estudo interrompeu a seleção de novos participantes antes do previsto no protocolo devido ao benefício clínico que o medicamento teve em relação ao placebo, assim as análises podem estar superestimadas.
- o efeito do inebilizumabe sobre a qualidade de vida dos participantes não foi avaliado.

O quão atualizado está esta evidência?

As evidências estão atualizadas até 26 de setembro de 2025.

As conclusões de revisões sistemáticas não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando as especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, para assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição específica.

2. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Qual é a eficácia e a segurança do inebilizumabe no tratamento da doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO)?

Contextualização sobre a condição: a DENMO é uma doença inflamatória rara do sistema nervoso central que acomete principalmente nervos ópticos e medula espinhal, caracterizando-se por episódios recorrentes de surtos. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, sorológicos e de imagem, sendo que aproximadamente 70% a 80% dos pacientes apresentam positividade para o anticorpo anti-aquaporina 4 (AQP4). A doença apresenta predomínio em mulheres e baixa incidência global. No Brasil, um estudo realizado em uma capital estimou uma prevalência de 3,09 casos por 100.000 habitantes.

Caracterização da tecnologia: o inebilizumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD19 que promove ampla depleção de células B, resultando na redução de secreção de anticorpos, apresentação de antígeno e mediadores inflamatórios.

Comparadores: o manejo farmacológico pode englobar o uso de corticosteroides intravenosos para surtos e imunossupressores ou biológicos (eculizumabe, satralizumabe, rituximabe) para prevenção de recaídas.

Avaliações prévias da tecnologia: em 2024, o inebilizumabe foi avaliado pela Conitec que recomendou não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o medicamento no tratamento de pacientes adultos com DENMO que são soropositivos para a imunoglobulina G antiaquaporina-4 (AQP4-IgG). Para essa decisão, foram considerados (i) a necessidade de elaboração de um PCDT para orientar o diagnóstico e a linha de cuidado dos pacientes, (ii) a necessidade de avaliar a incorporação do teste AQP4-IgG antes de uma potencial incorporação de medicamentos para pacientes que necessitam desse diagnóstico, como o inebilizumabe; (iii) a razão de custoefetividade incremental muito acima do limiar de custo-efetividade da Conitec e um impacto orçamentário considerado bastante expressivo para o SUS. Desde a avaliação da Conitec, não foram publicados novos estudos. Tanto a Conitec quanto esta revisão analisaram o mesmo estudo clínico (N-MOmentum), mas a Conitec focou sua avaliação apenas em pacientes com neuromielite óptica (NMOSD) que eram soropositivos para o anticorpo AQP4-IgG. Até o momento, o inebilizumabe não está incluído no rol de procedimentos e eventos em saúde da saúde suplementar. Seu registro e comercialização no Brasil foi aprovado pela Anvisa no ano de 2022.

Processo de busca e análise de evidências científicas: buscas estruturadas foram conduzidas nas bases de dados CENTRAL, Embase, LILACS e MEDLINE. Buscas manuais foram realizadas nas listas de referências de estudos relevantes, na literatura cinzenta e em bases de registros de protocolos de ensaios clínicos randomizados (ECR). O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando as ferramentas de risco de viés da Cochrane e a certeza da evidência foi avaliada pela abordagem Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Estudos incluídos: foi incluído um ECR (N-MOmentum) com dados de desfechos disponíveis, que comparou inebilizumabe 300 mg IV ao placebo em 230 participantes, a maioria AQP4-positivos, e que foram acompanhados por 28 semanas ou até o primeiro surto.

Resultados: os resultados sugerem que o inebilizumabe:

- provavelmente reduz o tempo até a recidiva da doença (hazard ratio [HR] 0,27; Intervalo de confiança [IC] 95% 0,15 a 0,50; 1 ECR, 230 participantes; evidência de certeza moderada).
- tem efeito incerto no risco de eventos adversos graves (RR 0,51; IC 95% 0,18 a 1,51; 1 ECR, 230 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- provavelmente resulta em frequência mais baixa de participantes com piora na incapacidade (RR 0,46; IC 95% 0,28 a 0,76; 1 ECR, 230 participantes; evidência de certeza moderada).
- pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na melhora da acuidade visual (DM 0,134; IC 95% -2,02 a 2,29; 1 ECR, 227 participantes; evidência de certeza baixa).
- provavelmente reduz as internações hospitalares em decorrência da doença (RR 0,40; IC 95% 0,16 a 0,98; 1 ECR, 230 participantes; evidência de certeza moderada).
- pode resultar em pouca ou nenhuma diferença no risco de quaisquer eventos adversos (RR 0,94; IC 95% 0,84 a 1,05; 1 ECR, 230 participantes; evidência de certeza baixa).

O desfecho “qualidade de vida” não foi avaliado pelo estudo. Pontua-se que o estudo teve seu recrutamento interrompido precocemente após um comitê independente concluir que o inebilizumabe demonstrava superioridade de eficácia. Como consequência, foram

incluídos 230 participantes (91% do tamanho amostral originalmente planejado). Essa interrupção antecipada pode ter introduzido viés na magnitude do efeito do tratamento.

Conclusão: os resultados sugerem que o inebilizumabe comparado ao placebo provavelmente reduz a recidiva da doença, reduz as internações hospitalares e a progressão da incapacidade (evidência de moderada certeza), e tem efeito incerto no risco de eventos adversos graves (evidência de muito baixa certeza). O tratamento pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na melhora da acuidade visual e no risco de quaisquer eventos adversos (evidência de baixa certeza). Entretanto, destaca-se a ausência de comparações com outros tratamentos disponíveis. Adicionalmente, a interpretação desses achados deve considerar limitações importantes. A evidência baseia-se em um único ECR, com seguimento de curta duração; houve interrupção precoce do recrutamento; e não há evidência disponível sobre desfechos de qualidade de vida.

3. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do inebilizumabe para o tratamento de pessoas com DENMO.

4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

4.1.1 *Definição*

Por muitos anos, a DENMO foi considerada uma forma grave de esclerose múltipla pois ambas as condições compartilham características semelhantes.[4] Atualmente, é reconhecida como entidade clínica distinta, sendo uma doença inflamatória do sistema nervoso central caracterizada por desmielinização grave, mediada pelo sistema imunológico, e dano axonal que atinge predominantemente os nervos ópticos e a medula espinhal.[4]

4.1.2 *Aspectos epidemiológicos*

A DENMO é uma doença rara e sua incidência global é estimada em 0,037 a 10 a cada 100.000 pessoas, sendo mais prevalente em mulheres em uma taxa de 9:1.[5] No Brasil, um

estudo realizado em Belo Horizonte estimou uma prevalência de 4,52 casos por 100.000 habitantes, mas este dado pode não refletir de forma adequada a realidade nacional, dada a escassez de investigações de base populacional em larga escala no país.[6]

4.1.3 *Quadro clínico*

A DENMO caracteriza-se por um curso clínico marcado por surtos agudos, em contraste com a evolução progressiva observada em outras doenças desmielinizante.[5]

Embora as definições de surtos na DENMO possam variar, elas geralmente envolvem o surgimento de novos sintomas neurológicos e/ou a exacerbação de sintomas preexistentes que persistem por mais de 24 horas, podendo estar associados ou não a lesões novas, em crescimento ou com realce à ressonância magnética.[7]

As manifestações clínicas que devem levantar suspeita incluem: neurite óptica bilateral simultânea ou com envolvimento do quiasma óptico, defeito altitudinal no campo visual ou perda visual grave residual; síndrome medular completa (em oposição a parcial), especialmente quando associada a espasmos tônicos paroxísticos; e a síndrome da área postrema, caracterizada por soluços ou náuseas e vômitos intratáveis.[5]

4.1.4 *Diagnóstico*

O diagnóstico da DENMO é complexo e requer a integração de dados clínicos, sorológicos e imagem neurológica.[5]

A descoberta do autoanticorpo patogênico contra a proteína de canal de água aquaporina 4 (AQP4-IgG) - também conhecido como imunoglobulina G para neuromielite óptica (NMO-IgG) - revolucionou a abordagem diagnóstica e terapêutica da doença, permitindo sua diferenciação de outras condições desmielinizantes, como a esclerose múltipla. Esse anticorpo tem como alvo a aquaporina 4, uma proteína fundamental para a regulação do equilíbrio hídrico no sistema nervoso central.[5] Em maio de 2025, a Conitec, no Relatório de Recomendação nº. 1008, recomendou a incorporação no SUS do teste de detecção para pessoas com apresentação clínico-radiológica da DENMO.[8]

Além do teste para detecção do anti-AQP4, a ressonância magnética do encéfalo e da medula espinhal, com e sem contraste, é indicada. A análise do líquido cefalorraquidiano

(LCR), embora não obrigatória, auxilia na exclusão de outras doenças, como a esclerose múltipla. [5]

Apesar da alta sensibilidade do teste sorológico para AQP4-IgG, nem todos os pacientes com manifestações clínicas típicas têm o anticorpo detectável. Por isso, os indivíduos são classificados em DENMO anti-AQP4 positivo e DENMO anti-AQP4 negativo [5].

Para os pacientes com anti-AQP4 positivo, o diagnóstico envolve também a apresentação de pelo menos uma destas características centrais: neurite óptica; mielite aguda, síndrome da área postrema (episódios de soluços ou náuseas/vômitos inexplicáveis), síndrome de tronco encefálico aguda, narcolepsia sintomática ou síndrome diencefálica com lesões típicas comprovadas por ressonância magnética, síndrome cerebral sintomática com lesões cerebrais típicas do transtorno.[5]

Para os pacientes com anti-AQP4 negativo, o diagnóstico é realizado por meio de duas ou mais características clínicas principais, incluindo obrigatoriamente neurite óptica, mielite aguda ou síndrome da área posterior, e envolvimento de duas ou mais regiões neuroatômicas diferentes.[5]

4.2 Tratamento atual para a condição de saúde

A abordagem terapêutica da DENMO é multidisciplinar, contemplando abordagens farmacológicas e não farmacológicas, com o objetivo de reduzir a frequência e a gravidade dos surtos e prevenir a progressão da incapacidade.[9]

4.2.1 *Tratamento farmacológico*

De acordo com o *guideline* National Multiple Sclerosis Society, publicado em 2022, o tratamento para os surtos consiste na administração de corticoides intravenosos em altas doses (geralmente pulsoterapia com metilprednisolona). Nos casos mais graves, ou quando não há resposta satisfatória ao tratamento inicial, a plasmaférese é recomendada como terapia de resgate.[8]

Para a prevenção de novas recidivas, são utilizados imunossupressores ou imunomoduladores. O uso de imunossupressores como azatioprina, rituximabe e micofenolato de mofetila, é *off-label* e as evidências para esta utilização são limitadas a

estudos observacionais.[10,11] A terapias específicas para a DENMO incluem eculizumabe, ravulizumabe, sartralizumabe e inebilizumabe.

No Brasil, as terapias específicas para DENMO atualmente aprovadas pela Anvisa são:

- ravulizumabe (Ultomiris®)[12] - aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 02/09/2019 para adultos com DENMO anti-AQP4 positivo.
- satralizumabe (Enspryng®)[13] – aprovado pela Anvisa em 21/12/2020 como monoterapia ou em combinação com imunossupressores para adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade com DENMO anti-AQP4 positivo.
- inebilizumabe (Uplizna®)[14] – aprovado pela Anvisa em 19/12/2022 como monoterapia para adultos com DENMO anti-AQP4 positivo.

Apesar dessas aprovações pela Anvisa, nenhuma dessas três opções encontra-se disponível no SUS para o tratamento da DENMO. Ainda no cenário do SUS, não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou tratamentos específicos para a DENMO.[15]

4.2.2 *Tratamento não farmacológico*

O Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium, publicado em 2021, traz informações sobre o tratamentos não farmacológicos para DENMO.[16] O documento informa que algumas abordagens não farmacológicas, como exercício aeróbico moderado, estimulação elétrica nervosa transcutânea e terapia cognitivo-comportamental, têm sido exploradas no manejo sintomático, especialmente no controle da dor neuropática, embora as evidências disponíveis ainda sejam limitadas e de resultados variáveis.

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição técnica

O inebilizumabe (anti-CD19), nome comercial Uplizina®, é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao CD19, antígeno expresso nos linfócitos B. Essa ligação

desencadeia citólise e fagocitose mediadas por anticorpo, resultando na depleção de células B.

Embora seu mecanismo de ação completo ainda não esteja totalmente elucidado, acredita-se que seus efeitos terapêuticos estejam relacionados principalmente à depleção de células B, podendo incluir também a supressão da secreção de anticorpos, redução da apresentação de antígeno, interação entre célula B e célula T e a diminuição da produção de mediadores inflamatórios.[14]

O medicamento é indicado como monoterapia para o tratamento de: (i) adultos com doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO) soropositivos para AQP4-IgG; e (ii) adultos com doença relacionada à imunoglobulina G4 (DR-IgG4).

No Brasil, o inebilizumabe teve seu registro aprovado pela Anvisa em 19 de dezembro de 2022, com a publicação da primeira bula no Brasil. A data de 27 de janeiro de 2025 refere-se à bula atualmente vigente, possivelmente associada à atualização administrativa do registro. O **Quadro 1** apresenta as informações do registro ativo do inebilizumabe na Anvisa.

Quadro 1. Informações do registro do inebilizumabe na Anvisa.

Nome comercial *	**Princípio ativo**	**Número do processo**	**Data do registro/ vencimento**	**Apresentação**	**Detentor do registro**
UPLIZNA	Inebilizumabe	25351.432409/2024-18	Registro: 27/01/2025 Vencimento: 12/2032 vigente	10 mg/mL de solução para diluição para infusão, cartucho com 3 frascos-ampola, vidro transparente com volume útil de 10 mL	Amgen Biotecnologia Brasil LTDA.

**informações obtidas em 28 de agosto de 2025.*

Segurança da tecnologia

A bula do medicamento na Anvisa apresenta como contraindicação a hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes, infecção ativa grave, incluindo infecção crônica ativa, tuberculose ativa ou latente não tratada, histórico de

leucoencefalopatia multifocal progressiva, em estado imunocomprometido grave, ou com malignidades ativas.[14]

As reações adversas mais frequentes incluem infecção do trato urinário, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, artralgia, dor lombar, e linfopenia. As reações adversas graves mais frequentes foram infecções (incluindo infecções do trato urinário), pneumonia e surto de DENMO.

A Anvisa recomenda que o paciente seja monitorado quanto a reações à infusão durante e por pelo menos uma hora após a conclusão da infusão.

Disponibilidade no SUS

O Ministério da Saúde do Brasil não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento do DENMO. Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são os corticoides, utilizados no controle dos surtos da DENMO, mas não há alternativa para a prevenção de novos surtos.

Em 2024, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), em Relatório de Recomendação 907, "Inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica positivos para o anticorpo anti-aquaporina 4", recomendou não incorporar ao SUS para o tratamento de DENMO positivos para o AQP4-IgG" recomendou a não incorporação do inebilizumabe.[15] Para essa decisão, foram considerados (i) a necessidade de elaboração de um PCDT para orientar o diagnóstico e a linha de cuidado dos pacientes, (ii) a necessidade de avaliar a incorporação do teste AQP4-IgG antes de uma potencial incorporação de medicamentos para pacientes que necessitam desse diagnóstico, como o inebilizumabe; (iii) a razão de custoefetividade incremental muito acima do limiar de custo-efetividade da Conitec e um impacto orçamentário considerado bastante expressivo para o SUS. Até a data de publicação dessa revisão sistemática, não houve atualizações da Conitec quanto à recomendação do inebilizumabe.

Disponibilidade na saúde suplementar

O inebilizumbe não está incluído no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento da DENMO.

5.2 Tecnologias comparadoras

Não há comparadores disponíveis no SUS para a prevenção de novos surtos em pessoas com DENMO. Imunossupressores como azatioprina, rituximabe e micofenolato de mofetila estão disponíveis no SUS para esta condição, mas é observado o uso *off-label*.

5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia

Os tratamentos farmacológicos atualmente recomendados para os pacientes com DENMO, como os corticoides, são voltados para os surtos. O tratamento contínuo com imunoterapias, com o inebilizumabe, podem ser uma opção no adiamento da progressão da doença, uma vez que a história natural da doença é caracterizada por deterioração progressiva devido a ataques recorrentes e acúmulo de incapacidades.[11]

5.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

De acordo com a lista de preços de medicamentos regulados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando preço de fábrica e o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%, o preço da caixa com cartucho com 3 frascos-ampola contendo 10 mL de solução para diluição para infusão na concentração de 10 mg/mL cada, do inebilizumabe, dos laboratórios AMGEN Biotecnologia do Brasil Ltda. e Horizon Therapeutics Brasil Ltda., **é de R$ 329.117,52** (consulta realizada em 08 de janeiro de 2026).

Como pontuado anteriormente, não há comparadores disponíveis no SUS para a prevenção de novos surtos em pessoas com DENMO.

Corticoides são indicados para o manejo dos surtos, e estão disponíveis no SUS. No entanto, na prática, acabam sendo utilizados para a prevenção de novos surtos, uma vez que não há alternativa terapêutica específica disponível no SUS. Assim, os custos dos corticoides mais utilizados são aqui apresentados de acordo com a CMED, considerando preço de fábrica e ICMS de 18% (**Quadro 2**).

Quadro 2. Custos das tecnologias disponíveis no SUS.

Tecnologia disponível	**Dose recomendada**	**Dispensação disponível e custo**
Deflazacorte	0,9 mg/kg/dia	6 mg, 20 comprimidos: R$ 47,93 30 mg, 10 comprimidos: R$ 114,49
Prednisona	0,75 mg/kg/dia OU 5 mg/kg/aos finais de semana	5 mg, 20 comprimidos: R$ 12,32 20 mg, 10 comprimidos: R$ 16,60 20 mg, 20 comprimidos: R$ 33,20
Prednisolona	0,75 mg/kg/dia OU em ciclos de 10 dias contínuos e 10 dias de pausa	5 mg, 10 comprimidos: R$ 6,52 5 mg, 20 comprimidos: R$ 13,10 20 mg, 10 comprimidos: R$ 17,11 40 mg, 7 comprimidos: R$ 33,20

Fonte: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

6. MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi desenvolvida seguindo as recomendações metodológicas do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[17], e as recomendações de relato de acordo com o roteiro Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)[18]. O protocolo foi registrado prospectivamente na base de dados PROSPERO CRD420251140862 disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251140862.

6.1 Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança do inebilizumabe no tratamento de pessoas com DENMO?

A pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, "o*utcomes*" (desfechos) e "*study design*" (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.

P (população)	Pessoas com doença do espectro neuromielite óptica (DENMO)
I (intervenção)	Inebilizumabe isolado ou associado a outra terapia ativa ou cuidados usuais
C (comparador(es))	• Placebo associado ou não aos cuidados usuais • Cuidados usuais; ou • Qualquer tratamento ativo + cuidados usuais
O (desfechos – *outcomes*)	• **Desfechos primários** 1. Tempo para a recidiva (surto) 2. Eventos adversos graves • **Desfechos secundários** 1. Incapacidade 2. Acuidade visual 3. Qualidade de vida 4. Internações hospitalares relacionadas a DENMO 5. Quaisquer eventos adversos
S (tipo de estudo – *study design*)	Ensaio clínico randomizado (ECR)

6.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas com DENMO, com qualquer idade com diagnóstico confirmado de acordo com critérios adotados pelos autores dos estudos primários incluídos.

- **Intervenção:** inebilizumabe, em qualquer dose, esquema ou duração de tratamento, em monoterapia ou associada a outra terapia ativa ou aos cuidados usuais;

- **Comparador (es):** qualquer tratamento ativo isolado ou associado aos cuidados usuais; cuidados usuais isoladamente ou associados ao placebo; ou placebo.

- **Tipo de estudo incluído:** apenas ensaios clínicos randomizados foram considerados. Se ensaios clínicos randomizados do tipo *crossover* fossem identificados, apenas a primeira fase do processo de intervenção seria considerada para análise.

6.3 Desfechos de interesse

Desfechos primários

1. Tempo até a recidiva (surto), avaliado por meio do tempo até a recidiva ou surto, conforme definição de surto adotada pelos autores dos ensaios clínicos incluídos.
2. Eventos adversos graves, avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave.

Desfechos secundários

1. Incapacidade, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, Expanded Disability Status Scale (EDSS) score.
2. Acuidade visual, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, Sloan low-contrast letter acuity cards (LCVAB) e Low-Contrast Landolt C Broken Rings Chart.
3. Qualidade de vida, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, Short-Form Health Survey de 36 itens (SF-36).
4. Internações hospitalares relacionadas à DENMO, avaliadas pela frequência de internações superior a um dia.
6. Quaisquer eventos adversos, avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso.

De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, as principais ferramentas utilizadas para avaliação dos desfechos incapacidade e acuidade visual, e consideradas pelos ensaios clínicos randomizados incluídos, estão apresentadas no **Anexo I.** A avaliação dos desfechos não está limitada às ferramentas apresentadas no anexo, mas eles devem ter sido avaliados pelos ensaios clínicos com ferramentas ou métodos válidos para tal.

6.4 Busca por estudos

6.4.1 Busca eletrônica

Foi realizada uma busca sistematizada da literatura nas seguintes bases de dados ou repositórios eletrônicos:

- Cochrane Library (Cochrane Controlled Register of Trials, CENTRAL, via Wiley).
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier);
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]);
- Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (MEDLINE, via PubMed);

Fontes adicionais foram consideradas para busca de estudos relevantes:

- Bases de registros de protocolos de estudos clínicos: Clinicaltrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP).
- Base de literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS).
- Busca manual em listas de referências dos estudos relevantes.

6.4.2 Estratégias de busca

As buscas foram realizadas no dia 26 de setembro de 2025 e as estratégias de busca elaboradas, bem como o número de resultados, estão apresentadas no **Anexo II**. Para cada base de dados eletrônica, foram elaboradas estratégias de busca sensíveis incorporando o vocabulário padronizado de cada base, sinônimos, termos hierárquicos e termos livres que se relacionam ao assunto. Não foram aplicados filtros quanto à data, idioma ou tipo de publicação (resumo ou texto completo).

6.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases por meio da plataforma Rayyan.[19] A primeira fase compreendeu a triagem de títulos e resumos das referências obtidas por

meio das buscas. Na segunda fase, os textos completos das referências consideradas potencialmente elegíveis foram lidos para confirmar a elegibilidade. Ambas as fases foram conduzidas por dois revisores independentes. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os estudos excluídos após a segunda fase e as razões para a exclusão foram apresentados no **Anexo III**.

6.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes usando uma planilha padronizada no Microsoft Excel®, para extração das seguintes informações dos estudos incluídos:

- Informações gerais: autor, ano de publicação, país, delineamento do ECR, fonte de financiamento e conflitos de interesses.
- Participantes: número de participantes (n), idade média, sexo, gravidade da doença.
- Intervenção/comparador: nome, posologia (dose, método de aplicação, frequência), número de participantes dos grupos intervenção e controle, e tempo de seguimento.
- Desfechos: ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito e suas medidas de confiança e variância, e o *time point* de avaliação.

6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos

A ferramenta da Cochrane (RoB versão original)[20] foi utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão. Dois revisores independentes conduziram esta etapa, e divergências foram resolvidas por meio de consenso após consulta a um terceiro revisor.

6.8 Unidade de análise

A unidade de análise foi o indivíduo.

6.9 Apresentação dos estudos

As características do estudo incluído foram apresentadas de forma narrativa, incluindo o delineamento e local do estudo, número de participantes, detalhes da intervenção e duração do tratamento e do seguimento, e desfechos avaliados e seus resultados.

6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados

Para variáveis dicotômicas foi utilizado risco relativo (RR), hazard ratio (HR) ou razão de chances (OR, se nenhum ou poucos eventos) como medidas de estimativa de tamanho do efeito. Para variáveis contínuas foi utilizada a diferença de médias (DM) ou a diferença de médias padronizada (DMP, se desfechos medidos com ferramentas diferentes). Um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi considerado.[17]

Metanálises com modelo de efeitos randômicos usando o software Review Manager (RevMan 5.4) foram planejadas caso os estudos individuais fossem clinicamente e metodologicamente homogêneos o suficiente para serem agrupados.

Entretanto, considerando a inclusão de apenas um ECR com resultados disponíveis, as análises adicionais previstas não foram possíveis.

6.11 Investigação da heterogeneidade

Se fossem conduzidas metanálises, o teste Chi^2 seria utilizado para testar a presença de heterogeneidade estatística (inconsistência) e o I^2 seria utilizado para investigar a magnitude da inconsistência ($I^2 > 50\%$ indicando inconsistência significativa).[17]

6.12 Análises adicionais

Para os desfechos primários, mediante disponibilidade de dados, foram planejadas as seguintes análises adicionais:

- Análise de subgrupo considerando diferentes sintomas (neurite óptica e mielite transversal). Espera-se uma direção semelhante do efeito do tratamento entre os grupos etários, embora possa haver variação na magnitude do efeito.
- Análise de sensibilidade excluindo-se das análises estudos com pelo menos um domínio classificado com risco alto ou incerto de viés.

6.13 Investigação de viés de publicação

A avaliação do viés de publicação teria sido realizada por meio da inspeção visual dos gráficos em funil, caso pelo menos 10 estudos fossem agrupados em uma metanálise.[17]

6.14 Dados faltantes

Os autores dos estudos incluídos seriam contatados para obter os dados ausentes, inconsistentes ou incertos, se necessário.

6.15 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por dois autores de modo independente, por meio da abordagem GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation).[2] Divergências foram resolvidas após a consulta a um terceiro autor. As avaliações foram feitas por comparação e por desfecho e utilizaram os seguintes critérios: risco de viés, imprecisão, inconsistência, evidências indiretas e viés de publicação. Os resultados e os julgamentos foram apresentados em uma tabela de resumo dos achados (Summary of Findings table), seguindo o modelo da ferramenta GRADEpro (https://www.gradepro.org/).

7. RESULTADOS

7.1 Resultados da busca

As buscas realizadas identificaram 485 referências. Após a exclusão de 107 duplicatas, 378 referências foram analisadas por títulos e resumos. Destas, 50 foram classificadas como potencialmente elegíveis e foram avaliadas em texto completo. Após essa avaliação, 23 referências foram excluídas com razões (**Anexo III)** e 27 referências [21-47], relatando dois ECR, foram incluídas.

Entre os dois ECR incluídos, um está concluído (e foi relatado em 26 referências)[21-46] e um ECR ainda está em andamento[47] (e foi relatado em uma referência). A **Figura 1** apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

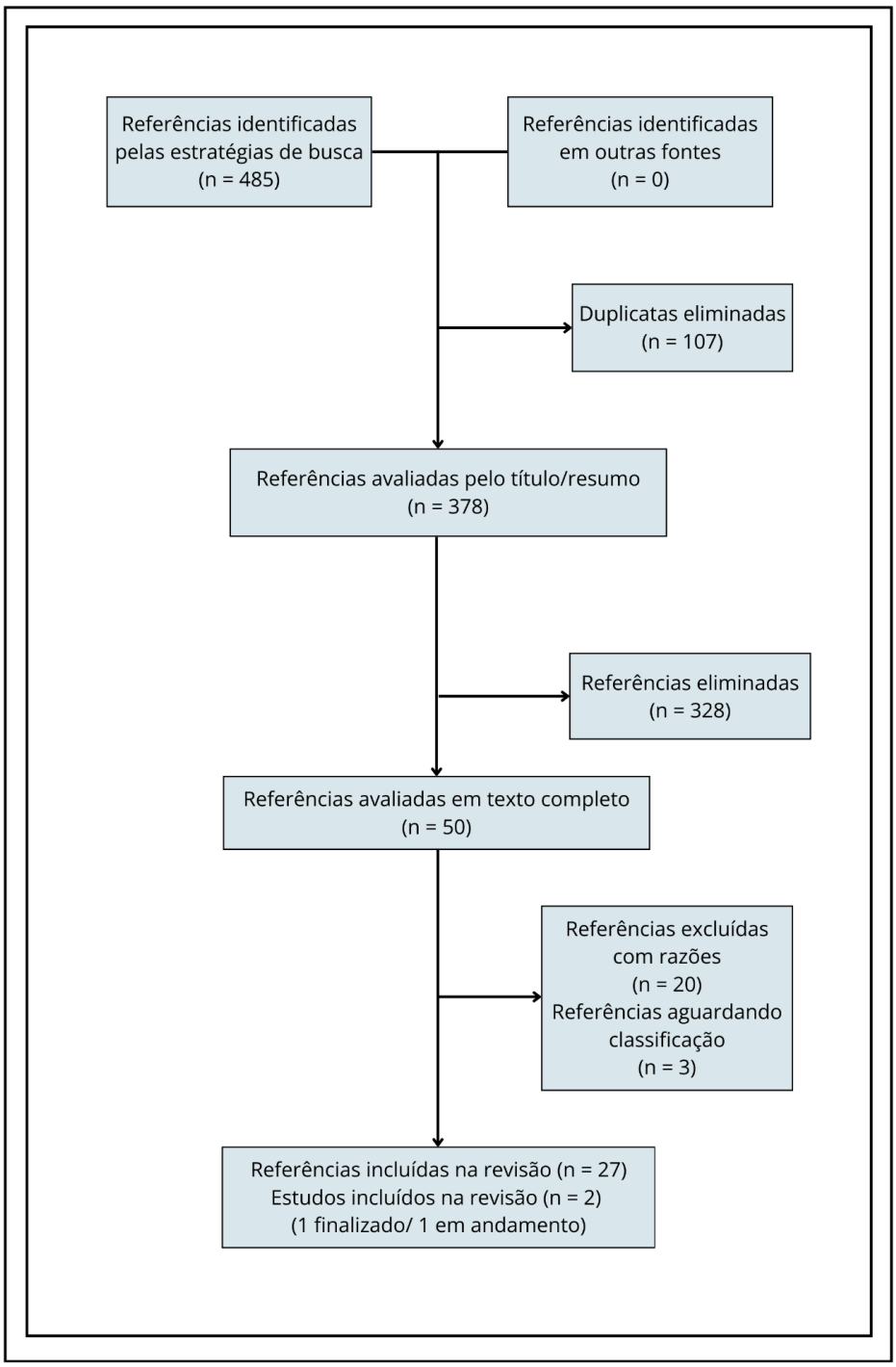


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.

7.2 Características dos estudos incluídos

Foram incluídos dois ECR: um ECR finalizado e com resultados disponíveis (N-MOmentum)[21-46] (**Quadro 4)** e um ECR em andamento[47] (**Anexo IV)**.

Quadro 4. Principais características do ECR incluído e com resultados disponíveis

Estudo	**N-MOmentum (Cree 2019)[23]**
Delineamento do estudo	ECR de fase II, duplo-cego, paralelo
Registro	NCT02200770
Local / período	Multicêntrico (99 locais em 25 países)
Participantes	*Critérios de inclusão* ● Adultos com 18 anos ou mais de idade, com diagnóstico de DENMO anti-com AQP4 positivo ou negativo. ● EDSS de 8,0 ou menos. ● História de pelo menos um surto que exigiu terapia de resgate durante o ano anterior à triagem, ou pelo menos dois surtos que exigiram terapia de resgate nos 2 anos anteriores à triagem. *Critérios de exclusão* ● Grávidas ou lactantes ● Tratamento com qualquer agente experimental até 4 semanas antes da triagem. ● Histórico de alergia grave a qualquer componente do medicamento do estudo ou de anafilaxia após terapia biológica. ● Infecção bacteriana, viral ou outra grave e ativa, ou qualquer episódio infeccioso maior que exigiu hospitalização. ● Histórico de abuso de álcool, drogas ou substâncias químicas menos de 1 ano antes da randomização. ● Ter recebido os seguintes tratamentos em qualquer momento anterior à randomização: alemtuzumabe, irradiação linfoide total, transplante de medula óssea, terapia com vacina de células T, ● Ter recebido rituximabe ou qualquer agente experimental que esgote as células B dentro de 6 meses antes da triagem, e ainda ter contagem de células B abaixo do normal. ● Ter recebido imunoglobulina intravenosa dentro de 1 mês antes da randomização. ● Ter recebido os seguintes tratamentos dentro de 3 meses antes da randomização: natalizumabe, ciclosporina, metotrexato, mitoxantrona, ciclofosfamida, tocilizumabe, eculizumabe. ● Histórico de hepatite B e/ou hepatite C (teste positivo na triagem). ● Histórico conhecido de imunodeficiência primária ou condição como infecção por HIV.

	• Histórico de câncer (exceto carcinoma de células basais ou escamosas de pele tratado com sucesso há mais de 3 meses). • Qualquer outra doença além da DENMO que necessite de tratamento com esteróides orais ou intravenosos (doses >20mg/dia por mais de 21 dias). Características dos participantes • n= 230 • Escore EDSS basal (média [DP]): inebilizumabe 3,8 (1,8); placebo 4,2 (1,7). • Plasmaférese prévia: inebilizumabe 39% (n = 67); placebo 48% (n = 27). • Imunoglobulina intravenosa prévia: inebilizumabe 5% (n = 8); placebo 5% (n = 3)
Tecnologia	Inebilizumabe intravenoso (300 mg); n = 175
Comparador	Placebo; n = 56
Principais desfechos e *time point* de avaliação	Primário • Tempo até a recidiva de sintomas mensurado por tempo até o início de um surto de DENMO. Um surto foi definido como a presença de um novo sintoma ou a piora de um sintoma existente relacionado à DENMO que atendeu a pelo menos um dos critérios definidos pelo protocolo para um surto, após avaliação neurológica. Secundários • Piora da pontuação EDSS em relação ao valor basal (aumento de ≥ 2 em relação ao valor basal de 0, aumento de ≥ 1 em relação ao valor basal de 1–5 ou aumento de ≥ 0,5 em relação ao valor basal de ≥ 5,5 • Mudança na pontuação binocular de acuidade visual de baixo contraste (pelo gráfico de anel quebrado de Landolt C de baixo contraste) em relação ao valor basal. • Número total cumulativo de lesões ativas na ressonância magnética (novas lesões com realce de gadolínio ou lesões T2 novas ou em aumento, medidas no nervo óptico, cérebro, tronco cerebral e medula espinhal) • Número de hospitalizações relacionadas a DENMO, mais longas do que uma pernoite. • Eventos adversos • Eventos adversos graves • Parâmetros laboratoriais (incluindo anticorpos anti-inebilizumabe e IgG anti-toxoide tetânico). O período randomizado teve duração de até 197 dias (aproximadamente 28 semanas) ou até a ocorrência de um surto confirmado pelo comitê. As

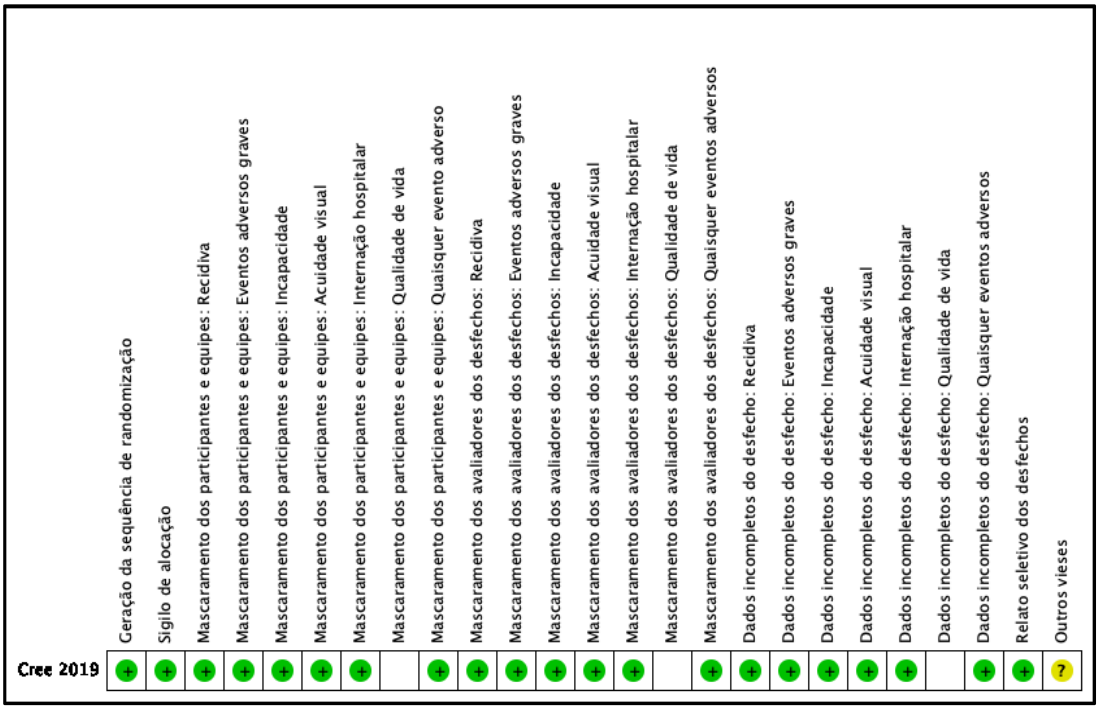
	visitas foram realizadas nos dias 1, 8, 15, 29, 57, 85, 113, 155 e 197 do período controlado randomizado. Todos os participantes continuaram em acompanhamento de segurança por 12 meses após a última dose.
Conflitos de interesses	Vinte e cinco pesquisadores relatam ter honorários pessoais da indústria farmacêutica. Um pesquisador relatou ter recebido pagamento pelo desenho do estudo; sete pesquisadores relataram ter recebido bolsas ou subsídios governamentais; três pesquisadores relataram ter patentes relacionadas a tratamentos da DENMO. Dois pesquisadores relatam ser editor associado e coeditor de revistas científicas. Ressalta-se ainda que os dados dos estudos foram analisados pelo patrocinador, com assistência de redação médica financiada pela empresa.
Fontes de financiamento	MedImmune e Viela Bio

Anti-AQP4:anticorpo anti-aquaporina-4; DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; EDSS:Expanded Disability Status Scale; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

7.3 Risco de viés do estudo incluído

O risco de viés do ECR está apresentado na **Figura 2** e as justificativas para cada julgamento estão detalhadas no **Anexo V**.

O ECR foi considerado com baixo risco de viés para todos os domínios analisados, exceto no domínio "outros vieses", classificado como de risco incerto devido à interrupção precoce do estudo. A interrupção após um comitê independente concluir pela superioridade de eficácia do inebilizumabe. No entanto, como a interrupção foi realizada após o recrutamento de 91% da amostra planejada (230 de 252 participantes) permanece incerto em que medida essa decisão pode ter introduzido viés na estimativa dos desfechos.



** Os espaços em branco significam que o desfecho não foi avaliado pelo estudo em questão.*

Figura 2. Risco de viés do ECR incluído e com resultados disponíveis

7.4 Resultados do ECR incluído e avaliação da certeza da evidência

O ECR incluído e com resultados disponíveis avaliou os seguintes desfechos de interesse desta revisão: tempo até a recidiva, incapacidade, acuidade visual, internação hospitalar e segurança (eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos). Os resultados destes desfechos estão apresentados adiante e detalhados no **Anexo VI**. O período randomizado controlado teve duração máxima de 197 dias, porém esse acompanhamento era interrompido no caso de ocorrência de um surto. Assim, todos os desfechos do período randomizado estavam sujeitos à interrupção do acompanhamento caso o participante apresentasse um surto.

Desfechos primários

Tempo até a recidiva (surto)

O desfecho primário foi definido como o tempo, em dias, desde o dia um até o início de um surto adjudicado de DENMO, ocorrido até o dia 197 ou antes. Um surto foi caracterizado pela presença de novos sintomas ou pela piora de sintomas já existentes

relacionados à doença, desde que preenchessem pelo menos um dos critérios clínicos e neurológicos estabelecidos no protocolo do estudo para confirmação do evento.

O inebilizumabe provavelmente reduz o tempo até a recidiva (hazard ratio [HR] 0,27; Intervalo de confiança [IC] 95% 0,15 a 0,50; 1 ECR, n = 230; certeza da evidência moderada; **Quadro 4**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

Eventos adversos graves

Os efeitos do inebilizumabe no risco de eventos adversos graves são incertos (RR 0,51; IC 95% 0,18 a 1,51; 1 ECR, n = 230; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 4**). A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE) dos desfechos primários.

Paciente ou população: pessoas com DENMO
Contexto: ambulatorial
Intervenção: inebilizumabe
Comparação: placebo

	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Inebilizumabe	Diferença				
Tempo até recidiva (surto)	-	-	-	HR 0,27 (0,15 a 0,50)	230 (1 ECR)	⊕⊕⊕◯ Moderada[a]	Inebilizumabe provavelmente reduz o tempo até a recidiva da doença
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave	89 em 1.000	46 em 1.000 (16 a 135)	43 menos por 1.000 (de 73 menos para 46 mais)	RR 0,51 (0,18 a 1,51)	230 (1 ECR)	⊕◯◯◯ Muito baixa[b]	Os efeitos do inebilizumabe sobre o risco de eventos adversos graves é incerto.

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção.
DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica, ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, IC: intervalo de confiança, N: número e RR: risco relativo

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group
Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.
Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.
Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.
Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:
a.Imprecisão: pequeno número de eventos e a razão entre limite superior e inferior do IC 95% superior a 3, indicando um intervalo amplo e incerteza relevante (redução de um nível).
b.Imprecisão: pequeno número de eventos e o IC 95% é amplo o suficiente para incluir tanto benefício, quanto a ausência de efeito clínico relevante ou risco (redução em três níveis).

Desfechos secundários

Incapacidade

A incapacidade foi avaliada pela mudança na pontuação do EDSS entre a linha de base e o dia 197, ou na visita final antecipada em caso de ocorrência de um surto. O EDSS avalia oito sistemas funcionais — visual, motor, sensorial, coordenação, cerebelar, tronco encefálico, vesical/intestinal e funções mentais — e sua pontuação varia de 0 a 10, sendo que valores mais altos indicam maior nível de incapacidade. A piora da incapacidade foi definida como um aumento de ≥2 pontos no EDSS para participantes com escore basal de 0; ≥1 ponto para aqueles com escore basal entre 1 e 5; ou ≥0,5 ponto para participantes com escore basal ≥5,5.

O inebilizumabe provavelmente resulta em frequência mais baixa de participantes com piora na incapacidade, avaliada por meio do EDSS (RR 0,46; IC 95% 0,28 a 0,76; 1 ECR; n = 230; certeza da evidência moderada; **Quadro 6**). A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

Acuidade visual

No estudo, a mudança na acuidade visual foi medida pela variação, em relação à linha de base, do escore binocular em teste de acuidade visual de baixo contraste utilizando o gráfico de anel Landolt C (Low-Contrast Landolt C Broken Rings Chart). O escore corresponde ao total de anéis Landolt C lidos corretamente. O escore varia de 0 a 70, sendo que valores mais altos indicam melhor desempenho visual sob condições de baixo contraste.

O inebilizumabe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na melhora da acuidade visual (diferença média em relação à linha de base [DM] 0,13; IC 95% -2,02 a 2,29; 1 ECR; n = 227); certeza da evidência baixa; **Quadro 6**). A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

Internação hospitalar

A hospitalização foi definida como o número de hospitalizações relacionadas à DENMO que duraram mais do que uma noite.

O inebilizumabe provavelmente reduz as internações hospitalares em decorrência da doença (RR 0,40; IC 95% 0,17 a 0,97; 1 ECR, n = 230; certeza da evidência moderada; **Quadro 6**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

Quaisquer eventos adversos

O inebilizumabe pode resultar em pouca ou em nenhuma diferença no risco de quaisquer eventos adversos (RR 0,94; IC 95% 0,84 a 1,05; 1 ECR, n = 230; certeza da evidência baixa. **Quadro 6**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

Qualidade de vida

Este desfecho não foi considerado pelo ECR incluído.

Quadro 6. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE) dos desfechos secundários

Paciente ou população: pessoas com DENMO **Contexto:** ambulatorial **Intervenção:** inebilizumabe **Comparação:** placebo							
	Efeitos absolutos potenciais[*] (IC 95%)			**Efeito relativo (IC 95%)**	**Número de participantes (estudos)**	**Certeza da evidência (GRADE)**	**Comentários**
	Placebo	**Inebilizumabe**	**Diferença**				
Incapacidade Frequência de participantes com piora do EDSS a partir da linha de base até 197 dias ou o primeiro surto. *(EDSS, 0 a 10 pontos, sendo escores maiores indicam maior incapacidade).* *A piora foi definida como um aumento de ≥2,0 pontos para uma linha de base de 0; um aumento de ≥1,0 ponto para uma linha de base entre 1,0 e 5,0; ou um aumento de ≥0,5 pontos para uma linha de base ≥5,5.*	339 em 1.000	156 em 1.000 (95 a 258)	183 menos por 1.000 (81 a 244 menos)	RR 0,46 (0,28 a 0,76)	230 (1 ECR)	⊕⊕⊕◯ Moderada[a]	O inebilizumabe provavelmente resulta em frequência mais baixa de participantes com piora na incapacidade.

Acuidade Visual Low-Contrast Landolt C Broken Rings Chart *(0 a 70, sendo que valores mais altos indicam melhor desempenho visual)* *Diferença na mudança da linha de base até 197 dias ou primeiro surto*	-	-	DM 0,13 (-2,02 a 2,29)	-	227 (1 ECR)	⊕⊕◯◯ Baixa[b]	O inebilizumabe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na melhora da acuidade visual em relação a linha de base.
Internação hospitalar Proporção de participantes com internações hospitalares relacionadas à doença, com permanência superior a um dia. *197 dias ou primeiro surto*	143 em 1.000	57 em 1.000 (24 a 139)	86 menos por 1.000 (de 4 a 120 menos)	RR 0,40 (0,16 a 0,98)	230 (1 ECR)	⊕⊕⊕◯ Moderada[c]	O inebilizumabe provavelmente reduz as internações hospitalares em decorrência da doença.
Quaisquer eventos adversos Frequência de articipantes com pelo menos um evento adverso	893 em 1.000	839 em 1.000 (750 a 938)	54 menos por 1.000 (de 143 menos para 45 mais)	RR 0,94 (0,84 a 1,05)	230 (1 ECR)	⊕⊕◯◯ Baixa[d]	O inebilizumabe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença no risco de quaisquer eventos adversos.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%)
DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica, DM: diferença de média, ECR: ensaio clínico randomizado EDSS: Expanded Disability Status Scale, GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, IC: intervalo de confiança, N: número e RR: risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group
Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.
Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.
Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.
Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações
a. Imprecisão: pequeno número de eventos, indicando um intervalo amplo e incerteza relevante (redução de um nível).
b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e o IC 95% é amplo o suficiente para incluir tanto benefício, quanto a ausência de efeito clínico relevante ou risco (redução em dois níveis).
c.Imprecisão: pequeno número de eventos e a razão entre limite superior e inferior do IC 95% superior a 3, indicando um intervalo amplo e incerteza relevante (redução de um nível).
b.Imprecisão: pequeno número de eventos e o IC 95% é amplo o suficiente para incluir tanto benefício, quanto a ausência de efeito clínico relevante ou risco (redução em dois níveis).

8. DISCUSSÃO

Os efeitos do inebilizumabe para pessoas com DENMO foi avaliado por um ECR financiado pela indústria fabricante, incluindo 230 participantes e que apresentou os resultados dos desfechos após 28 semanas de tratamento. Os principais achados mostraram, com uma certeza da evidência de moderada a muito baixa que o inebilizumabe:

- provavelmente reduz o tempo até recidiva da doença e as internações hospitalares pela DENMO (evidência de certeza moderada).
- provavelmente resulta em frequência mais baixa de participantes com piora na incapacidade (evidência de certeza moderada).
- tem efeito incerto no risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa).
- pode resultar em pouca ou nenhuma diferença no risco de qualquer evento adverso e na melhora da acuidade visual em relação a linha de base (evidência de certeza baixa).

Entre as limitações do ECR estão a ausência de dados sobre o desfecho qualidade de vida; a interrupção precoce do recrutamento de participantes em razão de benefício superior a 99% em relação ao comparador; e o pequeno número de participantes soronegativos para AQP4-IgG (17 de 230, sendo quatro no grupo placebo, sem ocorrência de surtos), o que impediu a avaliação da eficácia do inebilizumabe nesse subgrupo. Ressalta-se que a interrupção precoce do ensaio clínico constitui uma limitação metodológica relevante, uma vez que pode superestimar a magnitude dos efeitos observados. Além disso, embora o estudo N-MOmentum seja o maior ensaio prospectivo e randomizado conduzido até o momento em pacientes com NMOSD, o tamanho total da amostra (231 participantes) e o período relativamente curto de acompanhamento (aproximadamente seis meses) limitam a robustez e a generalização dos achados. A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão nas estimativas do tamanho de efeito, implicando que os efeitos do inebilizumabe em pacientes AQP4-negativos, crianças e indivíduos com doença mais grave ou de maior duração permanecem incertos e requerem investigação adicional.

Adicionalmente, uma meta-análise em rede recente comparou indiretamente o inebilizumabe com outras intervenções utilizadas no tratamento da NMOSD, incluindo ravulizumabe, eculizumabe e satralizumabe. Os resultados sugerem que o ravulizumabe apresentou menor risco de recaída quando comparado ao inebilizumabe, enquanto não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre ravulizumabe e eculizumabe.[48]

Em relação à sua autorização comercial, o inebilizumabe recebeu aprovação condicional da European Medicines Agency (EMA), na União Europeia, e foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos.[49,50] No Brasil, a tecnologia obteve registro sanitário pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para comercialização em 2025.[14]

Quanto à incorporação do inebilizumabe em sistemas de saúde, o medicamento já foi aprovado pela Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC, Canadá), enquanto o National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Reino Unido) encontra-se em processo de avaliação.[51,52]

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), em 2024, a Conitec elaborou o Relatório de Recomendação nº 907, intitulado “Inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica positivos para o anticorpo anti-aquaporina-4”.[15] A recomendação final foi desfavorável à incorporação do inebilizumabe para essa indicação, considerando a integração das análises de eficácia, segurança, custo-efetividade, impacto orçamentário, bem como aspectos de equidade e implementação.

9. CONCLUSÕES

Esta revisão mapeou as melhores evidências disponíveis sobre o uso do inebilizumabe, comparado ao placebo, para o tratamento de adultos com DENMO. Com base em um único ensaio clínico randomizado, o inebilizumabe provavelmente reduz o tempo até recidiva da doença e as internações hospitalares pela DENMO, e provavelmente resulta em frequência mais baixa de participantes com piora na incapacidade. Ele pode resultar em pouca ou nenhuma diferença no risco de qualquer evento adverso e em pouca ou nenhuma diferença na melhora da acuidade em relação à linha de base. Há incertezas do seu efeito no risco de eventos adversos graves.

Ensaios clínicos randomizados futuros poderão aprofundar a compreensão sobre a eficácia e a segurança desse medicamento e subsidiar decisões futuras sobre o uso do inebilizumabe na linha de cuidado das pessoas com DENMO.

REFERÊNCIAS

1. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Chapter I: Introduction [atualizado em agosto de 2023]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editores. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5. Cochrane; 2024. Disponível em: https://training.cochrane.org/handbook. Acessado em 28 de novembro de 2025.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
3. Health Technology Assessment Glossary. INAHTA. Disponível em: https://htaglossary.net/health+technology. Acessado em 28 de novembro de 2025.
4. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. Mayo Clin Proc. 2017;92(4):663-679. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014.
5. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015; 85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.
6. Lana-Peixoto MA, Talim NC, Pedrosa D, Macedo JM, Santiago-Amaral J. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in Belo Horizonte, Southeast Brazil. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2021;50:102807. doi: 10.1016/j.msard.2021.102807
7. Kümpfel, T.,Giglhuber, K., Aktas, O. *et al.* Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol* 2024; 271:141–176. https://doi.org/10.1007/s00415-023-11910-z.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação- Procedimentos. Teste de detecção de anticorpos anti-aquaporina 4 em CBA para o diagnóstico do

distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO). Brasília (DF): Conitec; 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-1008-teste-antiaqp4-denmo). Acessado em 05 de novembro de 2025.

9. National Multiple Sclerosis Society. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) 2022. Disponível em: https://www.nationalmssociety.org/understanding-ms/what-is-ms/related-conditions/nmosd. Acessado em 17 de novembro de 2025.

10. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Daccach Marques V, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, Carlos N, Papais-Alvarenga R, Sato DK, Soto de Castillo I, Correale J. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice[Mult Scler Relat Disord. 2020 Oct;45:102428]. Mult Scler Relat Disord. 2021 Jul;52:103026. doi: 10.1016/j.msard.2021.103026. Epub 2021 May 25. Erratum for: Mult Scler Relat Disord. 2020 Oct;45:102428. doi: 10.1016/j.msard.2020.102428.

11. Espiritu AI, Pasco PMD. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2019 Aug;33:22-32. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.011. Epub 2019 May 22.

12. Ravulizumabe (Ultomiris®). Bula do medicamento [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ULTOMIRIS Acessado em 05 de novembro de 2025.

13. Satralizumabe (Enspryng®). Bula do medicamento [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Enspryng Acessado em 05 de novembro de 2025.

14. Inebilizumabe (Uplizna®). Bula do medicamento [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Uplizna. Acessado em 05 de novembro de 2025.

15. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação: Inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica positivos para o anticorpo anti-aquaporina-4. Brasília (DF): Conitec; 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/inebilizumabe-para-o-tratamento-de-pacientes-com-disturbio-do-espectro-da-neuromielite-optica-positivos-para-o-anticorpo-anti-aquaporina-4. Acessado em 11 de novembro de 2025.

16. Abboud H, Salazar-Camelo A, George N, Planchon SM, Matiello M, Mealy MA et al. On-behalf of the Guthy-Jackson Foundation NMO International Clinical Consortium. Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol. 2022; 269(4):1786-1801. doi: 10.1007/s00415-021-10783-4.

17. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al (editors). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3 (updated 2023). 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acessado em 05 de novembro de 2025.

18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CDet al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

19. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev 2016; 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4

20. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman et al. Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.

Referências do estudo N-MOmentum (n=26)

21. Aktas O., Paul F., Sato D.K., Burton J.M., Smith M.A., Rees et al. Improvements in pain and disability contribute to improved quality of life after inebilizumab treatment in attack-free neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) participants, International Congress of Clinical Neurophysiology

(ICCN). Clinical Neurophysiology 2025; 176. doi:10.1016/j.clinph.2025.2110843

22. Cree BAC, Bennett JL, Hartung HP, Aktas O, Kim HJ, Paul F, et al. N-MOmentum-study design for a placebo-controlled study of MEDI-551 in neuromyelitis optica. Mult Scler. 2015;23(11):705–6.

23. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker B, Pittock SJ, Wingerchuk D, et al. Sensitivity analyses of time to adjudicated attacks in the N-MOmentum study, a randomised, placebo-controlled, double-masked trial in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler J. 2019;25:928–9.

24. 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. Mult Scler. 2021;27(13):2052-2061. doi: 10.1177/1352458521988926. Epub 2021 Feb 4.

25. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019;12;394:1352-1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5.

26. Flanagan EP, Levy M, Katz E, Cimbora D, Drappa J, Mealy MA, et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOmentum Study. Mult Scler Relat Disord. 2022;57:103352. doi: 10.1016/j.msard.2021.103352. Epub 2021 Oct 26.

27. 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. 2023;79:104938. doi: 10.1016/j.msard.2023.104938. Epub 2023 Aug 20.

28. Fujihara K, Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker B, Pittock SJ, et al. Inebilizumab reduces the risk of disability progression in neuromyelitis optica spectrum disorder: outcomes from the N-MOmentum trial. Mult Scler J. 2020;26(9):NP82–3.

29. Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, et al. Disability Outcomes in the N-MOmentum Trial of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;26;8(3):e978. doi: 10.1212/NXI.0000000000000978.

30. Marignier R, Pittock SJ, Paul F, Kim HJ, Bennett JL, Weinshenker BG, et al. AQP4-IgG-seronegative patient outcomes in the N-MOmentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler Relat Disord. 2022;57:103356. doi: 10.1016/j.msard.2021.103356. Epub 2021 Nov 1.

31. NCT02200770. N-MOmentum: a Clinical Research Study of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200770 [Internet]. 2014; Disponível em: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02048049/full

32. Paul F, Aktas O, Marignier R, Boegl K. Efficacy of inebilizumab in the European Union subpopulation of the N-MOmentum trial. 8th Annual Congress of the European Academy of Neurology. Eur J Neurol. 2022;29:474.

33. Paul F, Bennett J, Weinshenker B, Kim HJ, Aktas O, Hartung HP, et al. P 4 The impact of low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor III-A gene polymorphisms in neuromyelitis optica spectrum disorder and implications for treatment outcomes: results from the N-MOmentum study. Clin Neurophysiol. 2022;137:e16–7.

34. Paul F, Fujihara K, Avila M, Wu Y, Patterson KR, Cimbora D, et al. Efficacy and Safety of Inebilizumab Among Non-White Demographic Groups with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: N-MOmentum Study Subgroup Analysis. Neurology 2025;104(7_Suppl 1).

35. Paul F, Marignier R, Lindsey JW, Kim HJ, She D, Cimbora D, et al. Safety and efficacy of Inebilizumab in AQP4+ NMOSD participants with history of immunosuppression treatment prior to N-MOmentum study. 8th Annual Congress of the European Academy of Neurology. Mult Scler J. 2022;28(3):422–3.

36. Paul F, Weinshenker BG, Wingerchuk D, Green A, Bennett JL, Kim HJ, et al. Diagnosis, severity and recovery of attacks in the N-MOmentum study of

inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder, Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Congress, PACTRIMS 2019. Mult Scler J. 2020;26(9):NP80–2.

37. Pittock S, Paul F, Marignier R, Kim HJ, Bennett J, Weinshenker B, et al. AQP4-IGG seronegative patient outcomes in the N-MOmentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. Mult Scler J. 2020;26(3):208–9.

38. Tullman M, Zabeti A, Vuocolo S, Dinh Q. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurodegener Dis Manag. 2021 Oct;11(5):341-352. doi: 10.2217/nmt-2021-0017. Epub 2021 Sep 6.

39. Yang MD, Wingerchuk D, Graves J, Kunchok A, Lackey E, Friedemann P, et al. Efficacy and Safety of Inebilizumab in Patients 50 Years and Older With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: N-MOmentum Study Subgroup Analysis.38th Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers: May 29-June 1, 2024 · Nashville, Tennessee. International Journal of MS care. 2024;26(s1):62-63. doi:https://doi.org/10.7224/1537-2073-26.s1.1

40. Aktas O, Hartung HP, Smith MA, Rees WA, Fujihara K, Paul F, et al. Serum neurofilament light chain levels at attack predict post-attack disability worsening and are mitigated by inebilizumab: analysis of four potential biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry. setembro de 2023;94(9):757–68.

41. Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, Cohen J, Hartung HP, Aktas O, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica-Ethical and design considerations. Mult Scler. 2016;22(7):862–72.

42. Greenberg B, Cree B, She D, Katz E. Immunoglobulin kinetics and infection risk after long-term inebilizumab treatment for NMOSD. European journal of neurology. 2021;28:177.

43. Kim HJ, Fujihara K, Lau AYL, Tiamkao S, Sureshkumar R, Ratchford J, et al. Conducting a global randomized controlled clinical trial in neuromyelitis optica spectrum disease-continuous uphill challenges. Mult Scler J. 2019;25(3):480.

44. Kim HJ, Smith M, Katz E, Rees W, Cree B. Inebilizumab Treatment Reduces the Occurrence of Pain in NMOSD Patients. Neurology [Internet]. 2021;96(15). Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635946258&from=export U2 - L635946258

45. Tullman M, Ratchford J, She D, Katz E, Cree B. Evaluation of infusion reactions and infusion times in the N-MOmentum study of inebilizumab for NMOSD. Neurology [Internet]. 2021;96(15). Disponível em: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02325598/full

46. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Green AJ, Bennett JL, Kim HJ, Pittock SJ, et al. Attack adjudication in neuromyelitis optica spectrum disorder: Substantiation of criteria by magnetic resonance imaging and biomarkers in N-MOmentum. Mult Scler. 2023;29(8):945–55.

Estudo em andamento (n=1)

47. NCT07010302. A Comparative Clinical Effectiveness Trial of Rituximab Versus Ravulizumab, Inebilizumab, Satralizumab and Eculizumab To Prevent Relapses in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder [Internet]. 2025 [citado 1º de novembro de 2025]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07010302

48. Clardy SL, Pittock SJ, Aktas O, Nakahara J, Isobe N, Centonze D, Fam S, Kielhorn A, Yu JC, Jansen J, Zhang I. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neurol Ther. 2024 Jun;13(3):535-549. doi: 10.1007/s40120-024-00597-7.

49. Food and Drug Administration. Drug Trials Snapshots: UPLIZNA (inebilizumab-cdon). FDA; 2020. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761142s000lbl.pdf. Acessado em 05 de novembro de 2025.

50. European Medicines Agency. Uplizna (inebilizumab): EPAR – Medicine Overview. Reference Number: EMA/192406/2022. Amsterdam: EMA; 2022. Disponível em:

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uplizna. Acessado em 05 de novembro de 2025.

51. CDA-AMC. Inebilizumab (Uplizna): Reimbursement Review Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (AQP4-IgG positive). Canadian Journal of Health Technologies. 2024;4(7). Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0793-Uplizna-Combined-Report.pdf. Acessado em 05 de novembro de 2025.

52. NICE. Inebilizumab for treating AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders [ID6430]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11530. Acessado em 05 de novembro de 2025.

ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse desta revisão e utilizadas nos ECR incluído.

Desfecho	Ferramenta de avaliação	Descrição	Referência
Incapacidade	Expanded Disability Status Scale (EDSS) score	● A escala pontua a função de oito sistemas funcionais, que incluem: funções visuais, motoras, sensoriais, de coordenação, cerebelares, de tronco cerebral, intestinais/urinárias e estado mental. ● A pontuação é de 0 a 10, quanto maior a pontuação, maior a incapacidade. ● O desfecho de piora na EDSS foi definido no estudo N-MOmentum como um aumento confirmado na pontuação em relação à linha de base, utilizando os seguintes limiares: um aumento de ≥2,0 pontos para uma linha de base de 0; um aumento de ≥1,0 ponto para uma linha de base entre 1,0 e 5,0; ou um aumento de ≥0,5 pontos para uma linha de base ≥5,5	Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
Acuidade visual	Low-contrast Landolt C Broken Rings Chart	● Ferramenta de avaliação oftalmológica usada para medir a sensibilidade ao contraste e a função visual em pacientes. ● O "C" de Landolt é um optotipo (semelhante às letras em um quadro de acuidade visual) que consiste em um círculo com uma abertura em uma de oito posições possíveis (cima, baixo, lados e diagonais). O paciente deve identificar a direção da abertura. ● Apresentado a uma distância de 3 metros, o escore binocular corresponde ao total de anéis Landolt C lidos corretamente utilizando ambos os olhos simultaneamente. O escore varia de 0 a 70, sendo que valores mais altos indicam melhor desempenho visual sob condições de baixo contraste.	NCT02200770. N-MOmentum: a Clinical Research Study of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200770 [Internet]. 2014; Disponível em: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02048049/full

		• Não foi encontrado diferença clinicamente relevante para este desfecho.	

Anexo II. Estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas consideradas (26/09/2025).

Bases de dados	Estratégia de busca	n
CENTRAL	#1 MeSH descriptor: [Neuromyelitis Optica] explode all trees #2 "Devic's Syndrome" OR "Neuromyelitis Optica, Devic" OR "Devics Disease" OR "Syndrome, Devic" OR "Disease, Devic's" OR "Neuromyelitis Optica (NMO)" OR "Spectrum Disorder" OR "Neuromyelitis Opticas, Devic" OR "Disease, Devic" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders" OR "Devics Syndrome" OR "Devic Disease" OR "Neuromyelitis Optica, Devic's" OR "NMO Spectrum Disorder" OR "Devic's Disease" OR "Syndrome, Devic's" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" OR "Devic Neuromyelitis Opticas" OR "NMO Spectrum Disorders" OR "Devics Neuromyelitis Optica" OR "Devic's Neuromyelitis Optica" OR "Devic Neuromyelitis Optica" OR "Devic Syndrome" #3 #1 OR #2 #4 "Inebilizumab" OR "MEDI-551" OR "MEDI551" OR "inebilizumab-cdon" #5 #3 AND #4 In trials	86
Embase	#1 'myelooptic neuropathy'/exp OR 'devic disease' OR 'devic syndrome' OR 'devic`s nmo' OR 'devic`s disease' OR 'devic`s myelitis optica' OR 'devic`s opticomyelitis' OR 'devic`s syndrome' OR 'nmo (neuromyelitis optica)' OR 'nmo spectrum disorder' OR 'myelo optic neuropathy' OR 'myelooptic neuropathy' OR 'myeloopticoneuropathy' OR 'myeloptico neuropathy' OR 'myelopticoneuropathy' OR 'neuro myelitis optica' OR 'neuro-optic myelitis' OR 'neuro-opticomyelitis' OR 'neuromyelitis optica' OR 'neuromyelitis optica spectrum disorder' OR 'neuroopticomyelitis' OR 'neuroptic myelitis' OR 'neuroptico-myelitis' OR 'neuropticomyelitis' OR 'ophthalmoneuromyelitis' OR 'optic neuromyelitis' OR 'optical neuromyelitis' #2 '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' #3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	201
LILACS via BVS	#1 mh:"Neuromielite Óptica" OR mh:"Neuromielitis Óptica" OR mh:"Neuromyelitis Optica" OR "Doença de Devic" OR "Neuromielite Óptica de Devic" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders" OR "Devic's Disease" OR "Devics Disease" OR	1

	"Devic Disease" OR "Devic Syndrome" OR "Devic's Syndrome" OR "Devics Syndrome" OR "Devic's Neuromyelitis Optica" OR "Devics Neuromyelitis Optica" OR "Devic Neuromyelitis Optica" OR "C10.114.375.600.500" OR "C10.114.375.800" OR "C10.292.700.550.500" OR "C10.314.350.600.500" OR "C10.314.350.800" OR "C11.640.576.695" OR "C20.111.258.250.550.500" OR "C20.111.258.250.775" #2 "Inebilizumab" OR "MEDI-551" OR "MEDI551" OR "inebilizumab-cdon" Coleção Completa BVS – Resultados SEM MEDLINE (LILACS – 1 resultados)	
MEDLINE via PubMed	#1 ("Neuromyelitis Optica"[Mesh] OR (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder) OR (NMO Spectrum Disorder) OR (NMO Spectrum Disorders) OR (Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder) OR (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders) OR (Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders) OR (Devic's Disease) OR (Devics Disease) OR (Devic Disease) OR (Devic Syndrome) OR (Devic's Syndrome) OR (Devics Syndrome) OR (Devic's Neuromyelitis Optica) OR (Devics Neuromyelitis Optica) OR (Devic Neuromyelitis Optica)) #2 "inebilizumab" [Supplementary Concept] OR "MEDI-551" OR "MEDI551" OR "inebilizumab-cdon" OR "Inebilizumab" #3 #1 AND #2	174
ClinicalTrials.gov	Condition: "Neuromyelitis Optica" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders" OR "Devic's Disease" OR "Devics Disease" OR "Devic Disease" OR "Devic Syndrome" OR "Devic's Syndrome" OR "Devics Syndrome" OR "Devic's Neuromyelitis Optica" OR "Devics Neuromyelitis Optica" OR "Devic Neuromyelitis Optica" Intervention: "Inebilizumab" OR "MEDI-551" OR "MEDI551" OR "inebilizumab-cdon"	12
ICTRP-WHO	Condition: "Neuromyelitis Optica" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders" OR "Devic's Disease" OR "Devics Disease" OR "Devic Disease" OR "Devic Syndrome" OR "Devic's Syndrome" OR "Devics Syndrome" OR "Devic's Neuromyelitis Optica" OR "Devics Neuromyelitis Optica" OR "Devic Neuromyelitis Optica" Intervention:"Inebilizumab" OR "MEDI-551" OR "MEDI551" OR "inebilizumab-cdon" Recruitment status: ALL	11
DANS	("Neuromyelitis Optica" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder") AND ("Inebilizumab" OR "Uplizna" OR "inebilizumab-cdon")	0

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; DANS: Data Archiving and Networked Services; EMBASE: Excerpta Medica Database; ICTRP-WHO: International Clinical Trials Registry Platform - World Health Organization; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Anexo III. Estudos excluídos após leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n= 30).

Delineamento (não são ensaios clínicos randomizados, n=8)
1. ChiCTR2400087203. Clinical Study of Inebilizumab Combined with Steroids for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400087203 [Internet]. 2024; Disponível em: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02748339/full
2. EUCTR2021-003528-33-PL, Horizon Therapeutics Ireland DACY. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Inebilizumab Study in Children and Adolescents. 2022; Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003528-33
3. Lou CY, Wang Y, Xing JY, Ma T, Tao L, Wang XT, et al. Comparison of inebilizumab or rituximab in addition to glucocorticoid therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders. Int J Ophthalmol. 2024;17(6):1073–8.
4. NCT05549258, Amgen Y. Study of Inebilizumab in Pediatric Subjects With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. 2022; Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05549258 %+; MD;Amgen Call Center ;medinfo@amgen.com ;866-572-6436 Amgen; Please refer to primary and secondary sponsors
5. NCT05891379, Xuanwu Hospital BY. Inebilizumab in Acute Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2023; Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05891379 %+; ; Junwei Hao, MD;Junwei Hao, MD;Junwei Hao ;haojunwei@vip.163.com;haojunwei@vip.163.com ;010-83198277;010-83198277 Xuanwu Hospital, Beijing; Please refer to primary and secondary sponsors
6. NCT06068829, Feng Jinzhou Y. Inebilizumab and Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2023; Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06068829 %+; Jinzhou Feng, Ph.D;Jinzhou Feng, Ph.D ;203756@cqmu.edu.cn ;023-89012487 First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University
7. NCT06180278, Amgen Y. Long-term, Open-label, Safety Study of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). 2023; Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06180278
8. NCT06212245, amp, Yes DC, Horizon Therapeutics Ireland DAC, Hansoh BioMedical R. A Clinical Research Study of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2023; Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06212245
Delineamento (ensaio clínico aberto, extensão, n=12)
9. Aktas O, Paul F, Sato D, Burton JM, Smith MA, Rees W, et al. Improvements in Pain and Disability Contribute to Improved Quality of Life After Inebilizumab Treatment in Attack-Free Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) Participants. Neurology [Internet]. 2025;104(7). Disponível

em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L648366960&from=export

10. Aktas O, Paul F, Sato DK, Burton JM, Smith MA, Rees WA, et al. Improvements in pain and disability contribute to improved quality of life after inebilizumab treatment in attack-free neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) participants. Clin Neurophysiol [Internet]. 2025;176((Aktas O.) Heinrich Heine University Duesseldorf, Department of Neurology, Medical Faculty, Duesseldorf, Germany). Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2040392518&from=export

11. Cree BA, Bennett JL, Weinshenker BG, Wingerchuk D, Paul F, Kim H, et al. The N-MOmentum Trial of Inebilizumab for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Long-term, Open-label Efficacy and Safety Update. Mult Scler J. 2021;27(1):83.

12. Cree BAC, Bennett JL, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Paul F, Kim HJ, et al. Safety and efficacy of inebilizumab in NMOSD over a mean treatment duration of 3.2 years: End of study data from the N-MOmentum trial. Mult Scler J. 2021;27(2):158–60.

13. Cree BAC, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, et al. Safety and efficacy of inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: end-of-study results from the open-label period of the N-MOmentum trial. Lancet Neurol. 2024;23(6):588–602.

14. Hans-Christoph D. Safety and efficacy of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): end-of-study results of the N-MOmentum trial. Psychopharmakotherapie. 2024;31(4):151-152.

15. Levy M, Flanagan E, Ratchford JN, She D, Katz E, Cree BA. The Safety and Efficacy of Inebilizumab in Those with Previous Rituximab Exposure. Mult Scler J. 2021;27(1):83–4.

16. Paul F, Hartung H, Smith M, Rees W, Cree B. Inebilizumab improves pain outcomes and quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder. Clin Neurophysiol. 2024;159:e17.

17. She D, Lindsey JW, Bernitsas E, Komorita N, Cree BAC. Efficacy and Safety of Inebilizumab as Treatment for Newly Presenting NMOSD [Encore Presentation]. Clin Neurol. 2023;63:S346.

18. Wingerchuk D, Marignier R, Bennett J, Ho Jin K, Weinshenker B, Pittock S, et al. (DXT15) Inebilizumab Reduces Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Disability Worsening: outcomes and Long-Term Follow-up Data from the N-MOmentum Trial...2020 Virtual Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers, May 26-29, 2020. International journal of MS care. 2020;22:21-22.

19. Wingerchuk D, Marignier R, Bennett JL, Kim H, Weinshenker B, Pittock S, et al. Inebilizumab reduces worsening of disability in neuromyelitis optica spectrum disorder: Outcomes and long-term follow-up data from the N-MOmentum trial. Mult Scler J. 2020;26(1):106.

20. A Long-term, Open-label, Low-interventional Safety Study of Inebilizumab in the Treatment of NMOSD (N-MOmentum LT) [Internet]. 2023 [citado 1º de janeiro de 11DC]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06180278

Sem acesso ao texto completo (n=3)

21. Avila M, Diaz M, Vargas-Manotas J, Romero R, Arakaki E, Dewei S, et al. (NDM02) Efficacy and Safety of Inebilizumab in Hispanic and Latino Individuals With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: N-MOmentum Study Subgroup Analysis...38th Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers, May 29-June 1, 2024, Nashville, Tennessee. International journal of MS care. 2024;26:63-62.
22. Hans-Christoph D. Safety and efficacy of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): End-of-study results of the N-MOmentum trial. Sicherheit und Wirksamkeit von Inebilizumab: End-of-Study-Ergebnisse der N-MOmentum-Studie. 2024;31(4):151–2.
23. Neubeck M. Inebilizumab only every six months: Neuromyelitis optica antibody scores with long application interval. Inebilizumab nur alle sechs Monate Neuromyelitis-optica-Antikörper punktet mit langem Applikationsintervall [Internet]. 2022;162(50). Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2021958783&from=export U2 - L2021958783

Anexo IV. Principais características do ECR em andamento.

Número do registro	NCT07010302
Link de acesso	Study Details | NCT07010302 | Rituximab Versus Ravulizumab, Inebilizumab, Satralizumab, and Eculizumab in NMOSD | ClinicalTrials.gov
Desenho de estudo	ECR, paralelo
Status	Ainda não está recrutando
Título	Rituximab Versus Ravulizumab, Inebilizumab, Satralizumab, and Eculizumab in NMOSD (BEST-NMOSD)
Data início	11/2025
Data prevista para término	02/2030

População	*Critérios de inclusão* ● Diagnóstico de DENMO de acordo com os critérios de consenso do Painel Internacional para Diagnóstico de NMO (IPND) de 2015. ● Soropositividade para imunoglobulina G anti-AQP4 ● Idade ≥ 18 anos no momento do consentimento. ● Capacidade e disposição para fornecer consentimento informado e cumprir todos os procedimentos do estudo, incluindo visitas agendadas, exames laboratoriais e avaliações. ● Elegível para receber qualquer um dos medicamentos do estudo com base no julgamento clínico. *Critérios de exclusão:* ● Infecção conhecida pelo vírus da hepatite B (HBV) ativa, definida como antígeno de superfície da hepatite B positivo ou DNA do HBV detectável por PCR. ● Infecção conhecida pelo vírus da hepatite C (HCV) ativa, definida como RNA do HCV detectável por PCR. ● Tuberculose ativa ou latente conhecida, comprovada por um teste de liberação de interferon gama (IGRA) positivo, a menos que totalmente tratada de acordo com as diretrizes locais antes da inclusão no estudo. ● Distúrbios de imunodeficiência conhecidos ou suspeitos, incluindo, mas não se limitando à, infecção por HIV com contagem de CD4 <200 células/mm³ ou qualquer condição que requeira terapia imunossupressora crônica fora do escopo dos medicamentos do estudo. ● Gravidez ou amamentação, ou intenção de engravidar durante o período do estudo. A gravidez é excluída devido a dados de segurança insuficientes para os tratamentos investigacionais nesta população. Mulheres em idade fértil devem concordar em usar contracepção eficaz durante todo o estudo e por um período definido após a última dose do medicamento do estudo, conforme orientação do rótulo do produto ou institucional. ● Qualquer condição médica, psiquiátrica ou neurológica que, na opinião do investigador, possa interferir na participação no

	estudo, representar um risco adicional para o participante ou confundir a interpretação dos resultados do estudo. ● Incapacidade ou indisposição para cumprir os requisitos do protocolo, incluindo visitas, avaliações ou procedimentos agendados, com base na avaliação do investigador. ● Hipersensibilidade conhecida ou reação alérgica grave a qualquer componente dos medicamentos do estudo ou pré-medicações necessárias para a infusão.
Intervenção	Rituximabe
Comparador	Eculizumabe, ravulizumabe, satralizumabe, inebilizumabe

Desfechos	*Desfecho primário* ● Tempo até a descontinuação do tratamento por qualquer motivo ● Tempo até a recaída adjudicada. *Desfechos secundários* ● EDSS - Escala Expandida do Estado de Incapacidade ● Timed 25-Foot Walk - Teste Cronometrado de Caminhada de 7,5 Metros (ou 25 Pés) ● Symbol Digit Modalities Test (SDMT) - Teste de Símbolos e Dígitos ● Landolt High Contrast Visual Acuity - Acuidade Visual de Alto Contraste ● Landolt Low Contrast Visual Acuity - Acuidade Visual de Baixo Contraste ● Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication II (TSQM-II) - Questionário de Satisfação com o Tratamento Medicamentoso II ● EQ-5D-5L - EuroQol de 5 Dimensões e 5 Níveis ● Beck Depression Inventory-II - Inventário de Depressão de Beck-II ● General Anxiety Disorder-7 - Questionário de Transtorno de Ansiedade Generalizada-7 ● Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function - Escala de Fadiga para Função Motora e Cognitiva ● Katz Index of Independence in Activities of Daily Living - Índice de Katz para Independência em Atividades de Vida Diária ● Visual Function Questionnaire 25 - Questionário de Função Visual-25 ● Pittsburgh Sleep Quality Index - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh ● PainDETECT - (Questionário de Deteção de Dor Neuropática) ● McGill Pain Questionnaire Short Form - Questionário de Dor de McGill (Versão Curta) ● Brief Pain Inventory - Inventário Breve de Dor
Fonte de financiamento	Massachusetts General Hospital

Anti-AQP4: anticorpo contra a aquaporina-4, DC4: linfócitos T CD4+, DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica, DNA: ácido desoxirribonucleico, EDSS: Expanded Disability Status Scale, HBV: vírus da hepatite B, IGRA: teste de liberação de interferon-gama, NMO: neuromielite óptica.

Anexo V. Risco de viés dos ECR incluído.

Estudo / domínio	**Cree, 2019** **N-MOmentum[23]**

Geração da sequência de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*Participants were randomly allocated (3:1) to 300 mg intravenous inebilizumab or placebo with a central interactive voice response system or interactive web response system and permuted block randomisation".* Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*A patient was considered randomised into the study when the investigator notified the IVRS/IWRS that the patient met eligibility criteria and the IVRS/IWRS provided the assignment of masked investigational product kit numbers to the patient (Supplementary appendix).* Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito e parece adequado.
Mascaramento *(participantes e equipe)*	Recidiva	**BAIXO RISCO** Citação: *"Inebilizumab and placebo were identically labelled and indistinguishable in appearance; both were supplied as clear to opalescent, colourless to yellow liquids, and free from or practically free from particles. Inebilizumab and placebo doses were indistinguishable during dose preparation, handling, and infusion. Neither the patient/legal representative nor any of the investigator or sponsor staff who were involved in the treatment or clinical evaluation of the patients were aware of the treatment received. In the event that treatment allocation for a patient became known, the sponsor was notified immediately (Supplementary appendix)"* *"Inebilizumab is known to deplete CD19+ B cells; therefore, the results of flow cytometry to count B cells were potentially unblinding. These data were not made available to investigation sites post randomisation throughout the remainder of the study… AQP4-IgG titres from the central laboratory were not made available… Plasma cell gene signature assay samples were not tested before the unblinding…(Supplementary appendix)"* Justificativa: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	**BAIXO RISCO** Idem acima.
	Incapacidade	**BAIXO RISCO** Idem acima.
	Acuidade	**BAIXO RISCO**

	Visual	Idem acima.
	Internação hospitalar	**BAIXO RISCO** Idem acima.
	Qualidade de vida	Não avaliado
	Quaisquer eventos adversos	**BAIXO RISCO** Idem acima.
Mascaramento *(avaliadores dos desfechos)*	Recidiva	**BAIXO RISCO** Citação: *"Throughout the study, an independent adjudication committee was responsible for masked assessment and confirmation of attacks according to predefined, protocol-specified criteria."* *"including the person who assigned EDSS scores, were masked to the treatment received."* Justificativa: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	**BAIXO RISCO** Citação: " *Adverse events were assessed by the investigator for severity, relationship to the investigational product, and possible causes, and against the criteria of a severe adverse event. All adverse events were additionally reviewed by the study medical monitor and the independent data-monitoring committee".* Justificativa: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.
	Incapacidade	**BAIXO RISCO** Citação: *"an independent data-monitoring committee incrementally reviewed and evaluated unmasked safety and clinical outcome data and study processes during the course of the study".* Justificativa: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.
	Acuidade Visual	**BAIXO RISCO** Idem acima.
	Internação hospitalar	**BAIXO RISCO** Idem acima.
	Qualidade de	Não avaliado

	vida	
	Quaisquer eventos adversos	**BAIXO RISCO** Idem acima.
Dados incompletos dos desfechos	Recidiva	**BAIXO RISCO** Citação: *"Efficacy endpoints were assessed in the intention-to-treat population, defined as participants who were randomly assigned and received any investigational product, and were analysed according to their randomised treatment group, regardless of whether they received an intervention other than the one that was planned."* Justificativa: A análise por intenção de tratar considerou todos os participantes randomizados que receberam pelo menos uma dose de inebilizumabe ou placebo. Além disso, o estudo relatou ter perdido apenas 7 participantes de forma equilibrada entre os grupos (5/174 do grupo inebilizumabe e 2/56 no grupo placebo). No total houve uma perda de 3% da amostra do estudo (7/230 participantes). Porém, 2 dos 7 participantes do grupo inebilizumabe abandonaram o estudo devido a eventos adversos, justificativa que não foi relatada nas perdas dos participantes do grupo placebo.
	Eventos adversos graves	**BAIXO RISCO** Citação: "*Safety endpoints were assessed in the as-treated population, defined as participants who received any investigational product; however, participants randomly allocated to inebilizumab who received all placebo doses were included in the placebo group, and participants randomly allocated to placebo who received at least one dose of inebilizumab were included in the inebilizumab group."* Justificativa: A análise por intenção de tratar considerou todos os participantes randomizados que receberam pelo menos uma dose de inebilizumabe ou placebo. Além disso, o estudo relatou ter perdido apenas 7 participantes de forma equilibrada entre os grupos (5/174 do grupo inebilizumabe e 2/56 no grupo placebo). No total houve uma perda de 3% da amostra do estudo (7/230 participantes). Porém, 2 dos 7 participantes do grupo inebilizumabe abandonaram o estudo devido a eventos adversos, justificativa que não foi relatada nas perdas dos participantes do grupo placebo.
	Incapacidade	**BAIXO RISCO** Idem
	Acuidade Visual	**BAIXO RISCO** Idem
	Internação hospitalar	**BAIXO RISCO** Idem

	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	**BAIXO RISCO** Idem
Relato seletivo dos desfechos		**BAIXO RISCO** Justificativa: os desfechos programados em protocolo foram relatados.
Outros vieses		**INCERTO** Citação: *"On Sept 7, 2018, the data-monitoring committee recommended halting enrolment because of the clear demonstration of efficacy and conditional power of more than 99%, before the targets of 252 participants and 67 adjudicated attacks were met"* Justificativa: o estudo foi interrompido precocemente na fase de recrutamento após um comitê independente concluir que o inebilizumabe demonstrava superioridade de eficácia. Assim, foram incluídos 230 participantes (91% da amostra prevista) e, durante o acompanhamento, o número de crises observadas atingiu o total previsto no protocolo.

Anexo VI. Resultados do ECR incluído para os desfechos considerados nesta revisão

Desfecho/ estudo	**N-MOmentum (Cree,2019)**
Recidiva	Avaliada por meio do tempo até ocorrência de um surto ● Inebilizumabe: 21/174 (12%) ● Placebo: 22/56 (39%) ● RR 0,31; IC 95% 0,18 a 0,51 Desfecho definido como tempo (em dias) do dia 1 até o início de um surto de DENMO no dia 197 ou antes. Um ataque foi definido como a presença de um novo sintoma(s) ou piora de um sintoma(s) existente relacionado à DENMO que atendeu a pelo menos um dos critérios definidos no protocolo para um ataque após avaliação neurológica.
Eventos adversos graves	Avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave ● Inebilizumabe: 8/174 (5%) ● Placebo: 5/56 (9%) ● RR 0,51; IC 95% 0,18 a 1,51 Nenhum óbito ocorreu durante o período controlado e randomizado.
Incapacidade	Avaliada por meio da mudança no escore da ferramenta EDSS entre a linha de base e 197 dias ou no caso de ocorrência de um surto

	● Inebilizumabe: 27/174 (16%) ● Placebo: 19/56 (34%) ● RR 0,46; IC 95% 0,28 a 0,76
Acuidade visual	Avaliada por meio da mudança no escore entre linha de base e 197 dias ou no caso de ocorrência de um surto* ● Inebilizumabe: N=56; média 1,576 ± 6,99 ● Placebo: N=171; média 1,442 ± 15,91 ● Diferença entre as mudanças na linha de base: 0,134 (IC 95% -2,025 a 2,294) O teste de visão unilateral não foi realizado; as unidades correspondem ao número de optotipos (símbolos) identificados corretamente.
Qualidade de vida	Não avaliada.
Internações hospitalares	Avaliada por meio da proporção de pacientes com uma hospitalização relacionadas à DENMO entre a linha de base e 197 dias ou no caso de ocorrência de um surto* ● Inebilizumabe: 10/174 ● Placebo: 8/56 ● RR: 0,40; IC 95% 0,17 a 1,97
Quaisquer eventos adversos	Avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso ● Inebilizumabe: 146/174 (72%) ● Placebo: 50/56 (73%) ● RR 0,94; IC 95% 0,84 a 1,05

DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica, EDSS: Expanded Disability Status Scale; IC: intervalo de confiança, N: número e RR: risco relativo

**Os dados do estudo foram apresentados em LSM (least-squares mean) e SE (standard error), sendo transformados para apresentação acima.*