Nota Técnica 312767

Data de conclusão: 14/02/2025 11:00:23

Paciente

Idade: 35 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santo Ângelo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo C do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 312767

CID: G36 - Outras desmielinizações disseminadas agudas

Diagnóstico: outras desmielinizações disseminadas agudas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: INEBILIZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: dose inicial de inebilizumabe 10 mg/ml: dia 1 - infundir 3 frascos de 100 mg (1 caixa) e dia 15 - infundir 3 frascos de 100 mg (1 caixa). Dose de manutenção de inebilizumabe 10 mg/ml: infundir 3 frascos de 100 mg (1 caixa) após 6 meses do dia 15.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: INEBILIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticoterapia sistêmica e azatioprina.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: INEBILIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: INEBILIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: INEBILIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O inebilizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao CD19, um antígeno de superfície celular presente em células pré-B e B maduras, incluindo plasmoblastos e algumas células plasmáticas. Após ligação com a superfície celular dos linfócitos B, inebilizumabe apoia a citólise celular dependente de anticorpos (CCDA) e a fagocitose celular dependente de anticorpos (FCDA). Acredita-se que as células B cumpram um papel central na patogênese de NMO. O mecanismo preciso pelo qual inebilizumabe exerce seus efeitos terapêuticos em NMO é desconhecido (9).
O ensaio N-MOmentum, um estudo pivotal de fase 2 e 3, é o principal estudo que avaliou a eficácia do uso de inebilizumabe no tratamento de NMO. É um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, em adultos com NMO soropositivo ou soronegativo para o anticorpo anti-aquaporina 4 (AQP4-IgG). Os participantes elegíveis eram adultos (?18 anos) com diagnóstico de NMO, pontuação na Escala Expandida de Status de Incapacidade (EDSS) de 8,0 ou menos e um histórico de pelo menos um surto que exigiu terapia de resgate no ano anterior à triagem ou pelo menos dois surtos que exigiram terapia de resgate nos 2 anos anteriores à triagem. Os pacientes foram excluídos se previamente tratados com terapias imunossupressoras. Ao final, 230 indivíduos participaram do estudo, com 174 participantes recebendo 300 mg de inebilizumabe intravenoso e 56 recebendo placebo. Inebilizumabe ou placebo foram administrados nos dias 1 e 15 e os pacientes foram acompanhados até o dia 197 do estudo. O desfecho primário foi o tempo até o surgimento de um surto de NMO, conforme determinado pelo comitê de adjudicação. Os desfechos de eficácia foram avaliados em todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose da intervenção do estudo, e os desfechos de segurança foram avaliados na população tratada. Neste estudo, 21 (12%) dos 174 participantes recebendo inebilizumabe apresentaram um surto versus 22 (39%) dos 56 participantes recebendo placebo (Hazard ratio 0,272; IC95% 0,150 a 0,496; P<0,0001). Entre os pacientes soropositivos para o anticorpo anti-aquaporina 4, 18 (11%) de 161 recebendo o medicamento apresentaram um surto durante o estudo, e 22 (42%) dos que receberam placebo (HR 0,227; IC95% 0,121 a 0,423; P<0,0001). Eventos adversos ocorreram em 125 (72%) dos 174 participantes recebendo inebilizumabe e 41 (73%) dos 56 participantes recebendo placebo. Eventos adversos graves ocorreram em oito (5%) dos 174 participantes que receberam inebilizumabe e cinco (9%) dos 56 participantes que receberam placebo (10).
Recentemente o estudo teve seus dados novamente publicados após o período controlado randomizado e o período de extensão aberto. No período aberto, os participantes que haviam recebido placebo, iniciaram o inebilizumabe (recebendo 300 mg nos dias 1 e 15 do período aberto) ou continuaram o tratamento se receberam inebilizumabe (recebendo 300 mg no dia 1 e placebo no dia 15, para manter a depleção de células B e mascarar o período controlado randomizado). Todos os participantes receberam subsequentemente 300 mg de inebilizumabe a cada 6 meses por um mínimo de 2 anos. Os principais desfechos da análise de fim de estudo foram o tempo até um surto e a taxa de surtos de NMO anualizada. Entre 19 de maio de 2015 e 8 de novembro de 2018, 165 (95%) dos 174 participantes no grupo inebilizumabe e 51 (91%) dos 56 no grupo placebo entraram no período aberto. Ao final do período aberto, 63 surtos de NMO ocorreram em 47 (21%) dos 225 participantes tratados; sendo que 40 (63%) dos 63

surtos ocorreram em 34 (15%) dos 225 participantes durante o primeiro ano de tratamento. Dos indivíduos que tiveram um surto enquanto recebiam inebilizumabe, 36 (77%) dos 47 ficaram posteriormente livres de surtos ao final de 4 anos. As taxas de surtos anualizadas diminuíram ano a ano, com taxas anualizadas ajustadas no final do estudo. Entre os participantes que tiveram pelo menos um surto durante o período do estudo, 36 (77%) não tiveram outro subsequente, oito participantes (17%) tiveram dois surtos, dois (4%) tiveram três, e um participante (2%) teve cinco surtos registrados. Entre todos os 225 participantes do período de extensão, a probabilidade de estar livre de surtos foi de 85% em um ano de tratamento, e 77% após 4 anos. As taxas de ataque anualizadas ajustadas e não ajustadas no final do estudo foram 0,086 (IC95% 0,066 a 0,11) e 0,092 (IC95% 0,067 a 0,13) para todos que receberam o medicamento. Por fim, 208 (92%) dos 225 participantes que receberam inebilizumabe tiveram pelo menos um evento adverso do tratamento, os mais frequentes foram infecção do trato urinário (59 [26%]), nasofaringite (47 [21%]) e artralgia (39 [17%]) (11).

Marignier e cols. conduziram 3 análises post hoc, na tentativa de mitigar efeitos de confusão e demonstraram risco reduzido de piora na escala EDSS. Na primeira análise, o risco de piora na escala EDSS foi menor no grupo inebilizumabe em relação ao grupo placebo (OR 0,284; IC95% 0,129 a 0,625; P=0,0018). Outras duas análises foram realizadas para avaliar a progressão da incapacidade em três meses, sendo que a proporção de participantes com progressão da incapacidade em três meses ao final do período de randomização foi menor no grupo inebilizumabe (OR 0,220; IC95% 0,069 a 0,701; P=0,0105). Importante ressaltar que os resultados foram semelhantes quando a progressão da incapacidade em três meses foi definida durante o período de randomização, tendo uma proporção de participantes com progressão da incapacidade de 14,3% no grupo placebo e 5,7% no grupo inebilizumabe (62,5% risco reprodução; FC 0,375; IC95% 0,148 a 0,952; P=0,0390). Os participantes tratados com inebilizumabe tiveram 66,3% mais probabilidade de relatar menor incapacidade no final do período de randomização em comparação com o grupo placebo (OR 1,663; IC95% 1,195 a 2,385; P=0,0023). Proporções semelhantes de participantes não apresentaram sintomas ou nenhuma incapacidade significativa (pontuação mRS <2) no início do estudo nos grupos inebilizumabe (46,6%) e placebo (41,1%). Ao final do período de randomização, a proporção de participantes sem perda significativa da capacidade permaneceu estável no grupo inebilizumabe (48,3%), demonstrando redução apenas no grupo placebo (33,9%) (12).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
INEBILIZUMABE	10 MG/ML SOL3 DIL INFUS CT 3 FA VD TRANS X 10ML		R$ 328.836,42	R$ 971.509,26

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O medicamento inibilizumane é produzido e comercializado no Brasil pelo laboratório Horizon

Therapeutics Brasil Ltda com o nome comercial de Uplizna®. A partir da prescrição médica e em consulta à tabela CMED em fevereiro de 2025, foi construída a tabela acima estimando os custos para o primeiro ano de tratamento.
A CONITEC avaliou a incorporação do medicamento inebilizumabe para o tratamento de pacientes com NMO soropositivos para para o anticorpo anti-aquaporina 4 no SUS. Em sua análise econômica apresentou uma análise de custo-utilidade, calculando uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R$ 918 mi por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho e uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de cerca de R$ 749 mil por ano de vida ganho. O parâmetro de maior impacto na análise de sensibilidade foi o tempo até a ocorrência do primeiro surto, que pode elevar a RCUI a aproximadamente R$ 1,4 milhão/QALY. O impacto orçamentário estimado para incorporação do inebilizumabe no período de 5 anos (2024-2028) foi de R$ 1,6 bilhão. Ao considerar as variações de prevalência da NMO na análise de sensibilidade, este valor pode superar R$ 2,7 bilhões no período. Por fim, a CONITEC deliberou que, mesmo com a proposta do fabricante de redução de preço do medicamento, o inebilizumabe continuou apresentando uma razão de custo-efetividade incremental muito acima do limiar de custo-efetividade da CONITEC e um impacto orçamentário considerado bastante expressivo para o SUS, mantendo um parecer desfavorável para sua incorporação.
A agência Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do Canadá, apresenta recomendação inicial de incorporação da tecnologia em questão, com condicionantes, sendo eles: pacientes adultos com NMO soropositivos AQP4-IgG, que tenham tido pelo menos um surto nos últimos 12 meses ou mais de dois surtos nos últimos 24 meses, como escore EDSS menos que 8 e a autorização inicial para o tratamento é de 12 meses, necessitando de reavaliação periódica (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução dos surtos e redução da progressão da incapacidade causada pela doença.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: INEBILIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O inebilizumabe mostrou-se capaz de reduzir de forma significativa o risco de surtos em pacientes com NMO AQP4-IgG positivos, representando uma diminuição expressiva na probabilidade de ocorrência desses eventos associados a um aumento da incapacidade funcional.
Porém, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado, e emitiu parecer de não incorporação. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar

prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença rara e incapacitante como a neuromielite óptica. No entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e considerando o relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde com emissão de parecer desfavorável para sua incorporação, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Christopher C Glisson. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Neuromyelitis optica spectrum disorders. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorders?search=neuromyelitis%20optica%20spectrum%20disorders&source=search_result&selectedTitle=1~40&usage_type=default&display_rank=1
2. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. Neurology. 2021;96(2):59–77.
3. Papais-Alvarenga RM, Carellos SC, Alvarenga MP, Holander C, Bichara RP, Thuler LCS. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. Arch Ophthalmol. 2008;126(1):12–6.
4. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen R, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol. 2010;17(8):1019–32.
5. Contentti EC, Rojas JI, Cristiano E, Marques VD, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. Mult Scler Relat Disord. 2020;102428.
6. Ciron J, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Durand-Dubief F, Laplaud D, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. Rev Neurol (Paris). 2018;174(4):255–64.
7. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriyama T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2020;19(4):298–306.
8. CONITEC. Inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica positivos para o anticorpo anti-aquaporina 4- Relatório de recomendação no 907 [Internet]. 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
9. Horizon Therapeutics Brasil Ltda. UPLIZNA (inebilizumabe) [Bula]. 2022.
10. 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 Lond Engl. 12 de outubro de 2019;394(10206):1352–63.
11. 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. junho de 2024;23(6):588–602.
12. Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk D, et al. Disability Outcomes in the N-MOmentum Trial of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum

Disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. maio de 2021;8(3):e978.
13. Inebilizumab (Uplizna): Therapeutic area: Neuromyelitis optica spectrum disorders: CADTH Reimbursement Review [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 [citado 3 de fevereiro de 2025]. (CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations). Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606551/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com laudo médico, a paciente foi diagnosticada com neuromielite óptica soropositiva para para o anticorpo anti-aquaporina 4 em outubro de 2024. A paciente apresentou mielite transversa aguda em 2019, ficando com sequela de paraparesia espástica com retenção vesical e teve recuperação parcial da marcha após fisioterapia. Em maio de 2024, após parto, apresentou novo surto e foi diagnosticada com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. Neste surto, houve neurite óptica no olho esquerdo e foi iniciado tratamento com metilprednisolona e após, azatioprina. Usou azatioprina até a dose de 100 mg/dia e não tolerou os efeitos adversos, abandonando o tratamento com cinco dias de uso. Em outubro de 2024 teve novo surto de lesões medulares, visuais e incontinência urinária e fecal. Realizada nova investigação com lesões desmielinizantes no encéfalo, medula dorsal e medula cervical. Análise de líquor sem presença de bandas oligoclonais e houve positividade de anticorpo antiaquaporina-4. Dessa forma, confirmando o diagnóstico de neuromielite óptica. Nestes termos, pleiteia o tratamento com inebilizumabe Evento 1, ATESTEMED5).
A doença do Espectro da Neuromielite Óptica (NMO), anteriormente denominada de doença de Devic, caracteriza-se pela inflamação do sistema nervoso central que acarreta em desmielinização imunomediada severa e, com isso, em dano neuronal (1). A inflamação acomete predominantemente os nervos ópticos e os nervos da medula espinhal. Por esse motivo, suas principais manifestações clínicas são episódios agudos (ataques ou surtos) de neurite óptica bilateral (ocasionando perda visual) ou de mielite transversa (caracterizada por fraqueza nos membros, perda sensorial e disfunção da bexiga) que, em geral, repetem-se ao longo do tempo. Ademais, podem ocorrer episódios de náuseas intratáveis, de vômitos, de soluços, de sonolência diurna excessiva, entre outros.
Trata-se de uma doença rara, cuja prevalência varia entre 0,37 e 10 casos a cada 100.000 habitantes, com prognóstico reservado (2). A história natural da NMO é de piora progressiva nos déficits visuais, motores, sensoriais e vesicais. Em geral, os episódios agudos pioram ao longo de dias. Eventualmente, tem-se alívio das crises; contudo, restam sequelas que, com o curso da doença, agravam-se. O número de recaídas nos primeiros dois anos, a gravidade do primeiro episódio, idade avançada no início da doença e associação com outras doenças autoimunes são preditores de pior prognóstico. Estudo de coorte brasileiro evidenciou que, depois de 30 anos de seguimento, 53,3% dos 60 pacientes apresentavam deficiência visual bilateral (3). A taxa de mortalidade foi de 23,3%, predominantemente associada à mielite cervical.
O tratamento da NMO divide-se no tratamento dos episódios agudos e no tratamento de manutenção (1). Conforme recomendações internacionais, todos os pacientes devem receber tratamento durante os episódios agudos (4–7). Preconiza-se o uso de altas doses de corticoide sistêmico. Caso não haja resposta satisfatória, pode-se tentar plasmaferese de resgate. Para a prevenção de novas crises (ou redução do número de recaídas), recomendada a todos os pacientes com diagnóstico de NMO, faz-se uso crônico de fármacos imunossupressores.

Dentre eles, corticoide sistêmico, azatioprina, micofenolato mofetila e terapia imunobiológica. A duração do tratamento de prevenção é controversa, variando com a gravidade da doença.