

PROCESSO Nº: 33910.019310/2025-51

NOTA TÉCNICA Nº 37/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO

INTERESSADOS:

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
DIRETORIA DE NORMAS E HABILITAÇÃO DOS PRODUTOS - DIPRO
DIRETORIA ADJUNTA DA DIPRO - DIRAD/DIPRO
GERÊNCIA GERAL DE REGULAÇÃO ASSISTENCIAL - GGRAS
GERÊNCIA DE COBERTURA ASSISTENCIAL E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - GCITS

1. ASSUNTO

- 1.1. Trata-se de **Nota Técnica de Recomendação Final – NTRF**, que tem por objetivo apresentar:
- I - a recomendação final para a Propostas de Atualização do Rol – PAR elegível vinculada à Unidade de Análise Técnica - **UAT nº 154**, para fins de deliberação quanto à atualização do Rol;
 - II - o relatório de consolidação da participação social ampliada (Consulta Pública nº 155/2025 e Audiência Pública nº 55/2025);
 - III - o relatório final da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar - COSAÚDE, elaborado em sua 43ª Reunião Técnica – RT ; e
 - IV - a versão final da minuta de resolução normativa para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

2. CONTEXTO

2.1. O rito processual de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde é regulamentado pelas disposições da Lei nº 9.656/1998 (alterada pela Lei nº 14.307/2022) e da Resolução Normativa - RN nº 555/2022.

2.2. A presente NTRF trata do resultado da etapa de avaliação final da PAR elegível vinculada à UAT nº 154 (SEI nº 32314394), e visa apresentar os itens dispostos nos artigos 29 e 30 da RN nº 555/2022, conforme segue:

Art. 29. Finalizadas as discussões nas RTs, a unidade competente da DIPRO apresentará NTRF, que será objeto de deliberação da DICOL e deverá conter:

- I - as recomendações finais das propostas de atualização do Rol submetidas à discussão na COSAÚDE;
- II - relatório de consolidação da participação social ampliada; e
- III - quando couber, minuta da resolução normativa que atualizará a lista de coberturas assistenciais obrigatórias e, se for o caso, de diretrizes de utilização, que compõem o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

Art. 30. O relatório final da COSAÚDE será apresentado à DICOL por ocasião da deliberação da NTRF.

3. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

3.1. Em consonância com as etapas do rito processual de atualização do Rol, após uma análise de elegibilidade positiva, foi elaborado pela ANS estudo técnico (Relatório de Análise Crítica – RAC) para a PAR elegível vinculada à UAT nº 154 (SEI nº 32314544), seguido pela discussão inicial da tecnologia na RT da COSAÚDE nº 39 realizada nos dias 29/04/2025 (<https://www.youtube.com/watch?v=lxOPRYTBAJQ>) e 30/04/2025 (https://www.youtube.com/watch?v=S_OMR_2pOv4), com produção do relatório preliminar da comissão, UAT nº 154 (SEI nº 32395423), em observância ao § 3º do art. 10-D, da Lei nº 9.656/1998.

3.2. Ato contínuo, a Recomendação Técnica Preliminar – RP para a UAT nº 154 foi apresentada à DICOL para apreciação e deliberação mediante Nota Técnica de Recomendação Preliminar - NTRP, NOTA TÉCNICA Nº 17/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO (SEI nº 32391852), conforme quadro nº 1.

QUADRO Nº 1: RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR PARA A UAT Nº 154, CONFORME NOTA TÉCNICA Nº 17/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO

PROTOCOLO	PROONENTE	UAT ¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR
2024.2.000246	Astrazeneca do Brasil Ltda.	154	Anifrolumabe	Tratamento de pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor	Desfavorável

¹UAT - Unidade de Análise Técnica

3.3. Apreciada a NTRP, foi aprovada pela DICOL, em sua 622^a Reunião Ordinária, realizada em 12/05/2025, a submissão da recomendação preliminar para a UAT nº 154 aos mecanismos de participação social ampliada, Consulta Pública - CP (nº 155/2025) e Audiência Pública (nº 55/2025), em cumprimento aos incisos III e IV, do §11, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998.

4. PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA

4.1. Os mecanismos de participação social ampliada têm como objetivo captar as opiniões e os valores dos pacientes, dos atores do mercado de saúde suplementar e da sociedade em geral, quanto às tecnologias e recomendações preliminares elaboradas para as propostas de atualização do Rol elegíveis.

4.2. A Consulta Pública - CP relacionada à recomendação preliminar para a UAT nº 154, CP nº 155/2025, foi realizada no período de 15/05/2025 a 03/06/2025, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 88, Seção 1, pág. 85, de 13/05/2025 (SEI nº 32509264).

4.3. Toda documentação relacionada à CP nº 155/2025, inclusive a planilha (SEI nº 32704740) com as contribuições recebidas pela Agência, está disponível em: <https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/155>.

4.4. O quadro nº 2 a seguir apresenta a consolidação quantitativa das contribuições.

QUADRO Nº 2: DISTRIBUIÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DA CP Nº 155/2025

UAT ¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	Nº DE CONTRIBUIÇÕES	CONCORDÂNCIAS	DISCORDÂNCIAS	CONCORDÂNCIAS/ DISCORDÂNCIAS PARCIAIS
154	Anifrolumabe	Tratamento de pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor	Desfavorável	1112	1094 (98,38%)	13 (1,17%)	5 (0,25%)

¹UAT - Unidade de Análise Técnica

4.5. Conforme arcabouço legal vigente, as Audiências Públicas - AP devem ocorrer nos casos previstos no inciso IV, do parágrafo 11, do art. 10 da Lei nº 9.656/1998. Neste sentido, a audiência pública para a recomendação preliminar desfavorável vinculada à UAT nº 154, AP nº 55/2025, foi realizada em 21/05/2025, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 90, Seção 3, pág. 135 de 15/05/2025 (SEI nº 32538337).

4.6. Após análise das contribuições da CP e da AP, foi elaborado o **Relatório de Consolidação da Participação Social Ampliada**, que integra esta NTRF e comporta os relatórios de consulta pública elaborado para a UAT em pauta nesta NT, nº 154 (SEI nº 33389734); e o relatório da AP nº 55/2025 (SEI nº 32656078).

4.7. O Relatório de Consolidação da Participação Social Ampliada observa o disposto no art. 9º, da Lei nº 13.848, de 25 de junho de 2019, e visa dar transparência à participação da sociedade no processo de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

5. COSAÚDE

5.1. Finalizada a análise das contribuições da participação social ampliada, foi realizada, nos dias 26 e 27/08/2025, a 43^a Reunião Técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, para apresentação do relatório de consulta pública vinculado à UAT em comento nesta NTRF.

5.2. Concluídas a apresentação do relatório, foi feita nova discussão sobre a tecnologia e, em observância ao

inciso V, do parágrafo 11, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998, foi elaborado o relatório com os aportes finais da COSAÚDE para a UAT nº 154 (SEI nº 33451507), que integra esta NTRF.

5.3. O conteúdo integral da 43ª RT da COSAÚDE está disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=Xm7FkrtKRmU> (dia 26/08/2025) e https://www.youtube.com/watch?v=_yQf8XTv_iQ (dia 27/08/2025).

6. RECOMENDAÇÃO FINAL

6.1. Por todo o exposto, consolidadas as contribuições dos mecanismos de participação social dirigida (RT preliminar e final da COSAÚDE) e ampliada (Consulta Pública e Audiência Pública), e concluído o estudo técnico da tecnologia, o quadro nº 3 apresenta a recomendação final, devidamente motivada, para a UAT nº 154.

6.2. Em relação ao quadro nº 1 desta NT, que trata da etapa de avaliação preliminar, cabe esclarecer que houve mudança na recomendação técnica.

QUADRO Nº 3: RECOMENDAÇÃO FINAL PARA A UAT Nº 154

UAT ¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO FINAL	MOTIVAÇÃO

UAT ¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO FINAL	MOTIVAÇÃO
154	Anifrolumabe	Tratamento de pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor	Favorável	<p>As evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança de anifrolumabe para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) após falha à terapia tripla são oriundas de 3 ensaios clínicos randomizados (Tulip-1, Tulip-2 e Tulip-LTE) que o compararam ao placebo associado a terapia padrão.</p> <p>De maneira geral, os resultados dos estudos foram favoráveis ao anifrolumabe e apontaram para uma maior proporção de pacientes que: alcançaram resposta ao tratamento BICLA (baixa certeza da evidência); reduziram sustentadamente o uso de corticosteroides (muito baixa certeza da evidência); e melhoraram as manifestações cutâneas (baixa certeza da evidência). Com relação à segurança, foi observada menor incidência de eventos adversos graves com anifrolumabe (moderada certeza da evidência).</p> <p>Embora os ECR não tenham incluído exclusivamente pacientes em terapia tripla, após discussão técnica e análise da participação social, conclui-se pela alteração da recomendação preliminar com vistas à incorporação do medicamento, considerando o perfil da população acometida pelo LES e a falta de opções terapêuticas.</p> <p>Com base nas contribuições trazidas na consulta pública, na audiência pública e na reunião técnica da Cosaude, ao final do processo de análise, foi possível delinear a população que provavelmente mais se beneficiaria da tecnologia, considerando a perspectiva de atendimento aos pacientes com quadros mais graves.</p> <p>Com relação à Análise de Impacto Orçamentário, em função da recomendação favorável emitida também para o medicamento belimumabe, proposto para a mesma indicação de uso, a ANS conduziu uma análise de cenário da incorporação conjunta de anifrolumabe e belimumabe, considerando os custos de cada medicamento, parâmetros iguais para estimar a população-alvo e mesma cota de mercado para ambas as tecnologias.</p> <p>Nesse sentido, foi estimado um gasto incremental médio de R\$ 91,4 milhões ao ano, considerando uma difusão de 40% a 80%, igualmente dividida entre anifrolumabe e belimumabe, para uma população elegível de 1.904 pacientes ao ano em média.</p>

¹UAT - Unidade de Análise Técnica; ²RAC - Relatório de Análise Crítica.

7. MINUTA DE RESOLUÇÃO NORMATIVA

7.1. Em observância ao inciso III do art. 29 da RN nº 555/2022, a versão final da minuta de resolução normativa para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde encontra-se anexada ao presente processo (SEI nº 33557803).

7.2. Em razão da recomendação favorável emitida também para o medicamento belimumabe, no autos do processo 33910.028167/2025-98, a mesma minuta de RN será replicada em ambos os processos, contemplando a cobertura dos dois medicamentos.

8. VACÂNCIA DA NORMA

8.1. Tendo em vista que tanto a Lei nº 9.656, de 1998, quanto a RN 555/2022 trataram apenas dos prazos para a conclusão da análise das propostas de incorporação, por meio da manifestação conclusiva da DICOL, e que, portanto, foram silentes quanto ao prazo para que as tecnologias sejam efetivamente disponibilizadas aos beneficiários, esta área técnica entendeu adequado o encaminhamento da questão à Procuradoria Federal junto à ANS - PROGE, a fim de verificar se de fato era possível a imputação de período de vacância para o início da vigência das resoluções normativas que atualizam o Rol, o que foi feito nos autos do processo nº 33910.007594/2023-71, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 9/2023/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO (SEI 26790920), encaminhada à PROGE de acordo com o DESPACHO Nº: 484/2023/DIRAD-DIPRO/DIPRO (SEI 26790955).

8.2. Assim, a d. PROGE concluiu, por meio do PARECER n. 00022/2023/GECOS/PFANS/PGF/AGU (SEI 26790963), aprovado pelo DESPACHO n. 00190/2023/PROGE/PFANS/PGF/AGU (SEI 26790998), que:

- "A) Os prazos estabelecidos nos §§ 7º e 8º do art. 10 da Lei nº 9.656, de 1998, incluídos pela Lei nº 14.307, de 2022, são prazos processuais, que têm como destinatária a própria ANS, e visam estabelecer a duração máxima do processo administrativo de atualização do Rol.
- B) Dessa constatação decorre que a observância pela ANS dos §§ 7º e 8º do art. 10 da Lei nº 9.656, de 1998, incluídos pela Lei nº 14.307, de 2022, implica que, dentro dos prazos por eles estabelecidos, a Diretoria Colegiada da ANS, órgão máximo da agência, deverá proferir decisão sobre a inclusão ou não da tecnologia em saúde objeto do PAR no Rol, sob pena de aplicação da consequência prevista no § 9º do mesmo artigo, também incluído pela Lei nº 14.307, de 2022.
- C) Não se extrai dos §§ 7º e 8º do art. 10 da Lei nº 9.656, de 1998, incluídos pela Lei nº 14.307, de 2022, mandamento que impeça as resoluções normativas editadas para atualizar o Rol de possuírem dispositivo estabelecendo período de vacância, vez que tais prazos não se referem ao início de garantia de cobertura de nova tecnologia em saúde incorporada ao Rol.
- D) Em relação à vigência, as resoluções normativas que atualizam o Rol devem seguir as regras gerais previstas na legislação acerca desse instituto.
- E) O estabelecimento do período de vacância das resoluções que atualizam o Rol deverá obedecer aos critérios previstos no art. 4º do Decreto nº 10.139, de 2019, quais sejam: 1º) data certa para entrada em vigor, 2º) interregno mínimo de uma semana após a data de sua publicação e 3º) sempre no primeiro dia do mês ou em seu primeiro dia útil. Vale repisar que esses critérios podem ser desconsiderados na hipótese de urgência justificada no expediente administrativo.
- F) No que se refere a ser o período de 30 dias razoável ou não para permitir às operadoras, prestadores e ANS adotarem as providências necessárias para cumprir a nova resolução, trata-se de matéria relacionada à expertise técnica, e que extrapola, portanto, o objeto da análise jurídica.
- G) Em relação às resoluções que atualizem o Rol por conta do efeito estabelecido no § 10 do art. 10, da Lei nº 9.656, de 1998, incluído pela Lei nº 14.307, de 2022, o qual estabelece a inclusão no Rol no prazo de até 60 dias das tecnologias avaliadas e recomendadas positivamente pela Conitec, cuja decisão de incorporação ao SUS já tenha sido publicada, recomenda-se que entrem em vigor no menor tempo possível que possa decorrer dos critérios estabelecidos no art. 4º do Decreto nº 10.139, de 2019".

8.3. Portanto, considerando o entendimento desta área técnica, referendado pela PROGE, no sentido de que as disposições dos §§ 7º e 8º do art. 10, da Lei nº 9.656 de 1998, incluídos pela Lei nº 14.307, de 2022, não impedem que as resoluções normativas editadas para atualização do Rol possuam dispositivo estabelecendo período de vacância, uma vez que os prazos lá previstos são processuais e, portanto, não se referem ao início de garantia de cobertura de nova tecnologia em saúde incorporada ao Rol, **propõe-se que a resolução normativa ora apresentada entre em vigor no dia 03 de novembro de 2025.**

9. CONCLUSÃO

9.1. Por todo o exposto, apresenta-se a **Nota Técnica de Recomendação Final - NTRF**, visando seu encaminhamento à Diretoria Colegiada da ANS para:

- a) apreciação do **relatório de consolidação das contribuições da participação social ampliada** (Consulta Pública nº 155/2025 e Audiência Pública nº 55/2025);
- b) apreciação do **relatório final da COSAÚDE** para a UAT nº 154;
- c) apreciação e deliberação quanto à **recomendação final** desta área técnica para a UAT nº 154, conforme quadro nº 3 desta NTRF; e
- d) apreciação e deliberação quanto à **versão final da minuta de resolução normativa** para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

9.2. À consideração superior.



Documento assinado eletronicamente por **Anne Karin da Mota Borges, Coordenador(a) de Gestão de Tecnologias em Saúde (substituto)**, em 10/09/2025, às 14:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **MARLY D ALMEIDA PIMENTEL CORREA PEIXOTO, Gerente de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde**, em 10/09/2025, às 15:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Marques Martins, Gerente-Geral de Regulação Assistencial**, em 11/09/2025, às 10:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://www.ans.gov.br/sei/autenticidade>, informando o código verificador **33474968** e o código CRC **62ABD6CA**.

Referência: Processo nº 33910.019310/2025-51

SEI nº 33474968

RESOLUÇÃO NORMATIVA - RN Nº [INserir NÚMERO DA RESOLUÇÃO], DE [DIA] DE [MÊS] DE 2025

Altera a Resolução Normativa - RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021, que dispõe sobre o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde no âmbito da Saúde Suplementar, para regulamentar a cobertura obrigatória dos medicamentos imunobiológicos anifrolumabe e belimumab, para o tratamento de pacientes adultos com lupus eritematoso sistêmico (LES) em alta atividade da doença apesar do uso da terapia padrão, em cumprimento ao disposto nos parágrafos 4º, 7º e 8º do art. 10, da Lei nº 9.656/1998.

A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS vista do que dispõe o §4º, do art. 10, da Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998; o inciso III do art. 4º e inciso II do art. 10, ambos da Lei nº 9.661, de 28 de janeiro de 2000; o inciso III do art. 24, além do art. 43 e art. 45, todos da Resolução Regimental - RR nº 21, de 26 de janeiro de 2022; adota a seguinte Resolução Normativa e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º A presente Resolução altera a Resolução Normativa - RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021, que dispõe sobre o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde no âmbito da Saúde Suplementar, para regulamentar a cobertura obrigatória do procedimento "TERAPIA IMUNOBIOLÓGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)".

Art. 2º O Anexo II da RN nº 465/2021 passa a vigorar acrescido de indicação de uso para o medicamento imunobiológico Anifrolumabe, listado na Diretriz de Utilização – DUT nº 65 vinculada ao procedimento "TERAPIA IMUNOBIOLÓGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)", estabelecendo-se a cobertura obrigatória dos medicamentos anifrolumabe e belimumab para o tratamento de pacientes adultos com lupus eritematoso sistêmico (LES) em alta atividade da doença apesar do uso da terapia padrão, conforme Anexo desta Resolução.

Art. 3º Esta RN, bem como seu Anexo estarão disponíveis para consulta e cópia no sítio institucional da ANS na Internet (www.gov.br/ans).

Art. 4º Esta Resolução entra em vigor no dia 03 de novembro de 2025.

ANEXO I À MINUTA DE NORMA

ANEXO II DA RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 465/2021

65. TERAPIA IMUNOBIOLÓGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA

65.21 LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

1. Cobertura obrigatória dos medicamentos anifrolumabe ou belimumabe para o tratamento de pacientes adultos com LES em alta atividade da doença apesar do uso da terapia padrão por no mínimo 6 meses, que preencham todos os critérios do Grupo I e nenhum dos critérios do Grupo II:

Grupo I:

1. Diagnóstico confirmado de LES de acordo com os critérios EULAR/ACR 2019;
2. Autoanticorpos positivos (anti-dsDNA positivo e/ou complemento baixo);
3. Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico - SLEDAI ≥ 10 .

Grupo II:

1. Presença de manifestação neurológica ou psiquiátrica.

Observação 1: Tratamento padrão definido como terapia tripla convencional (antimalárico +corticoide+ imunossupressor): 1. antimalárico (cloroquina ou hidroxicloroquina); 2. corticoide (prednisona em doses $\geq 7,5$ mg/dia ou equivalente); e 3. dois esquemas prévios de imunossupressores, mantidos em doses adequadas por pelo menos 6 meses, exceto na impossibilidade de uso devido a efeitos colaterais ou contraindicações documentadas.

Observação 2: Reavaliação obrigatória após 12 meses com documentação de resposta baseada em escore validado: redução de 4 pontos no SLEDAI e/ou melhora de 50% do CLASI e/ou redução na dose de corticoide em pelo menos 50% e/ou atingir dose de prednisona < 5 mg/dia e/ou alcançar ou manter estado de remissão ou baixa atividade da doença. Suspender caso não seja observada resposta após 12 meses.

Observação 3: Em caso de manifestação renal (nefrite lúpica) ver Diretriz de Utilização específica (nº 65.20).



Documento assinado eletronicamente por **MARLY D ALMEIDA PIMENTEL CORREA PEIXOTO**, Gerente de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde, em 10/09/2025, às 14:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://www.ans.gov.br/sei/autenticidade>, informando o código verificador **33557803** e o código CRC **F899953A**.

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Nº da UAT:	154
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Anifrolumabe
Indicação de uso:	Tratamento de pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	65
Nº da DUT:	TERAPIA IMUNOBIOLÓGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº do Protocolo	2024.2.000246
Recomendação Preliminar da ANS	Desfavorável
Motivação para a recomendação preliminar	<p>A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança de anifrolumabe para tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), com moderada a alta atividade da doença e com falha à terapia tripla, é baseada em três ensaios clínicos randomizados (TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE). Os estudos possuem fragilidades significativas quanto à representatividade da população-alvo, pois não incluíram exclusivamente pacientes em terapia tripla.</p> <p>Os achados foram favoráveis ao anifrolumabe quanto aos desfechos de resposta ao tratamento (BICLA), redução de atividade cutânea (CLASI) e eventos adversos graves (com certeza da evidência baixa), bem como à redução no uso de corticosteroides (com certeza da evidência muito baixa). Não houve diferença significativa nos desfechos SLEDAI-2K, que avalia a atividade global da doença, e SRI-4, ferramenta composta que avalia a resposta ao tratamento.</p> <p>Assim, considerando que a validade externa dos estudos é restrita, aplicável a uma população que não é a proposta, e que a certeza da evidência variou de baixa a muito baixa,</p>

cabe cautela na interpretação desses resultados com vistas à aplicação prática no cenário proposto. Sobre a avaliação econômica, a tecnologia apresentou uma razão de custo-utilidade incremental superior a R\$ 271 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) ganho em comparação à terapia tripla (tratamento padrão). Ademais, estimou-se um impacto incremental positivo a partir da inclusão ao rol, com acréscimo de custos superior a R\$ 44,2 milhões ao ano no cenário de difusão mais provável - de 40% no ano 1 a 80% no ano 5, para uma população estimada em 1.987 pacientes ao ano.

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

CONSULTA PÚBLICA Nº 155: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES

1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	
Nº UAT	154
Proponente	AstraZeneca do Brasil LTDA.
Tipo de PAR	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Tecnologia em saúde	Anifrolumabe
Indicação de uso	Tratamento de pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor
Recomendação Preliminar	Desfavorável à incorporação

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

2. VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

2.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião, antes da análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	1091	98,11
Discordo da incorporação	12	1,08
Concordo/discordo parcialmente da incorporação	9	0,81
Total Geral	1112	100,00

2.2. Quantidade ajustada de contribuições por tipo de opinião, após análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	1094	98,38
Discordo da incorporação	13	1,17
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	5	0,45
Total	1112	100,00

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Na análise da demanda inicial relacionada à tecnologia anifrolumabe, foram registradas 1.112 contribuições, das quais 1.091 manifestaram concordância com a incorporação, 9 concordaram/discordaram parcialmente e 12 expressaram discordância. Após uma análise pelos pareceristas, o total de contribuições favoráveis à incorporação aumentou para 1.094, e o de contribuições desfavoráveis aumentou para 13, enquanto o total das que concordaram ou discordaram diminuiu para 5. Durante essa análise, identificou-se que 3 contribuições que concordavam ou discordavam parcialmente da incorporação do anifrolumabe eram, na verdade, favoráveis à incorporação, sendo assim reclassificadas como opiniões concordantes. Ademais, outra contribuição originalmente indicada como “concordo/discordo parcialmente da incorporação” foi reclassificada para desfavorável à incorporação, tendo em vista os argumentos expostos pelo contribuinte.

2.3. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	433	38,91
Paciente	232	20,87
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	207	18,61
Interessados no tema	42	3,78
Conselho profissional	41	3,69
Outro	40	3,59
Sociedade médica	37	3,33
Grupo/associação/organização de pacientes	32	2,89
Operadora	10	0,90
Instituição acadêmica	10	0,90
Instituição de saúde	10	0,90
Prestador	8	0,72
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	4	0,36
Órgão de defesa do consumidor	3	0,27
Entidade representativa de operadoras	1	0,09
Empresa/indústria	1	0,09
Entidade representativa de prestadores	1	0,09
Total Geral	1112	100,00

3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

Concordantes

- Estudos clínicos (TULIP-1, TULIP-2) demonstraram que o anifrolumabe reduz a atividade do lúpus, melhora manifestações cutâneas/articulares e permite diminuir o uso de corticosteróides;
- O medicamento oferece uma alternativa para pacientes com LES moderado a grave refratários às terapias convencionais;

- Ensaios clínicos mostram que o anifrolumabe apresenta perfil de eventos adversos comparável ou inferior ao placebo, com potencial para reduzir os riscos associados ao uso prolongado de corticosteróides;
- O anifrolumabe já foi incorporado em protocolos de países como Canadá e Austrália para pacientes com doença ativa e refratária.

Discordantes

- As contribuições destacam que os estudos disponíveis apresentam limitações metodológicas, como alterações de desfechos, análises *post hoc* e baixa qualidade geral das evidências, aumentando a incerteza sobre os benefícios reais do medicamento;
- Há críticas quanto à diferença entre a população estudada nos ensaios clínicos e a população prevista na proposta de uso, especialmente em relação à exigência de falha à terapia tripla e aos critérios de elegibilidade;
- Os estudos pivotais apresentaram resultados inconsistentes ou sem significância estatística relevante para os principais desfechos de eficácia;
- As alterações de protocolo e a predominância de estudos financiados pela indústria levantam suspeitas sobre o risco de viés e a confiabilidade dos resultados apresentados;
- Em outros países a incorporação do anifrolumabe foi condicionada a acordos de preço ou restrição de uso, reforçando dúvidas sobre custo-efetividade e aplicabilidade para o sistema de saúde suplementar brasileiro.

4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

4.1. Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

A favor da incorporação:

1. “*O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica, multissistêmica, de curso imprevisível, com impacto significativo na qualidade de vida, na capacidade funcional e na sobrevida dos pacientes. Embora o arsenal terapêutico atual permita o controle de muitos casos, ainda há uma parcela considerável de pacientes com doença moderada a grave que permanecem refratários ao tratamento convencional, necessitando de abordagens mais modernas, eficazes e seguras.*

*O anifrolumabe (Saphnelo) é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe a atividade do receptor tipo I de interferon, cuja via está sabidamente hiperativada em grande parte dos pacientes com LES, especialmente nas formas mais graves e refratárias. A inclusão do Saphnelo no rol da ANS representa um avanço significativo no tratamento da doença por diversos motivos: **Base científica sólida e eficácia comprovada***

*Estudos clínicos randomizados de fase III, como o **TULIP-1 e TULIP-2**, demonstraram que o Saphnelo promove redução significativa da atividade do lúpus, melhora nas manifestações cutâneas e articulares, e permite redução sustentada do uso de corticosteróides — fator*

fundamental para evitar os danos cumulativos do lúpus e os efeitos adversos do uso crônico de glicocorticoides.

****Necessidade médica não atendida****

Apesar do uso de antimaláricos, corticosteróides e imunossupressores como azatioprina, micofenolato e ciclofosfamida, muitos pacientes continuam com atividade de doença moderada a grave, com risco elevado de dano irreversível em órgãos como rins, sistema nervoso central e pulmões. O Saphnelo oferece uma alternativa terapêutica moderna para essa população.

****Segurança e perfil favorável de eventos adversos****

Os ensaios clínicos demonstraram que o perfil de segurança do Saphnelo é aceitável e é comparável ao placebo. Além disso, a possibilidade de redução da dose de corticoide contribui para minimizar riscos de osteoporose, diabetes, hipertensão e infecções oportunistas, melhorando o prognóstico em longo prazo(...)

****Conclusão:****

A incorporação do Saphnelo ao rol da ANS é uma medida necessária, ética e cientificamente embasada, que amplia as opções terapêuticas disponíveis para pacientes com LES moderado a grave, melhora o prognóstico da doença, reduz os danos cumulativos, otimiza o uso racional de recursos e assegura maior equidade no acesso à inovação terapêutica. Por todos esses motivos, manifesto meu apoio à inclusão do anifrolumabe no rol da saúde suplementar brasileira.” – Sociedade médica

2. *“Gostaria de destacar a importância de recomendar a incorporação do anifrolumabe no tratamento do lúpus, uma vez que esse medicamento representa um avanço significativo na gestão dessa doença autoimune. O anifrolumabe, um anticorpo monoclonal que atua sobre o receptor de interferon, tem demonstrado eficácia na redução da atividade da doença, melhora na qualidade de vida dos pacientes e na prevenção de complicações a longo prazo. A incorporação do anifrolumabe oferece uma alternativa inovadora e direcionada, especialmente para pacientes que não respondem adequadamente às terapias convencionais. Assim, essa medida pode contribuir para um controle mais efetivo do lúpus, reduzindo a necessidade de tratamentos mais agressivos e minimizando os efeitos colaterais associados. Recomendo fortemente que essa opção seja considerada na nossa estratégia de tratamento, alinhando-se às evidências científicas atuais e às melhores práticas clínicas para o cuidado dos pacientes com lúpus..” – Profissional de Saúde*
3. *“A AstraZeneca Do Brasil LTDA (“AstraZeneca”), detentora do registro de anifrolumabe, cumprimenta a ANS por apreciar a solicitação de incorporação do medicamento para o tratamento de LES com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla. Respeitosamente, a AstraZeneca DISCORDA do parecer preliminar DESFAVORÁVEL, conforme Relatório Preliminar da Reunião N.39 do COSAÚDE e sugere e incorporação do medicamento.*

A fim de contribuir com a importante discussão sobre a atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, gostaríamos de esclarecer alguns pontos mencionados na referida reunião do COSAÚDE e no Relatório Preliminar referentes a:

1. *A divergência entre a DUT proposta e a população dos ensaios TULIP-1 e TULIP-2;*
2. *Questionamentos sobre aumento de eventos adversos graves no estudo TULIP-2;*
3. *Alegação de falta de eficácia na redução do SLEDAI;*
4. *Preocupações sobre a eficácia na redução de corticosteroides e nas manifestações cutâneas;*
5. *Preocupações sobre a qualidade metodológica dos estudos; (...)*
6. *A falta de submissão pela pronente para incorporação do anifrolumabe pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*

A seguir, fornecemos detalhamentos sobre cada um desses pontos.

1) A divergência entre a DUT proposta e a população dos ensaios TULIP-1 e TULIP-2: A população dos ensaios TULIP-1 e TULIP-2 foi composta por pacientes diagnosticados com LES (Lúpus Eritematoso Sistêmico) de moderado a severo sem resposta a outros tratamentos. Dentre os pacientes randomizados nos ensaios TULIP-1 e TULIP-2, 650/726 (90%) haviam utilizado corticosteroides orais, 612/726 (84%) haviam utilizado antimaláricos e 494/726 (68%) haviam utilizado imunossupressores [1].

É importante enfatizar que análises dos estudos TULIP sobre a resposta ao tratamento (BICLA), realizadas especificamente com a população em terapia tripla, demonstram um benefício numericamente maior do que em pacientes sem a terapia tripla [1]:

- Pacientes em terapia tripla: 53,4% com anifrolumabe vs. 32,2% com placebo (diferença de 21,4%; intervalo de confiança de 95% [IC 95%] de 7,4% a 35,4%; $p = 0,003$);

- Total de pacientes dos estudos: 47,5% com anifrolumabe vs. 30,8% com placebo (diferença de 16,6%; IC 95% de 9,7% a 23,6%; $p < 0,001$);

Os estudos TULIP-1, TULIP-2, TULIP-LTE e MUSE também foram utilizados para fundamentar a incorporação por agências internacionais em populações mais restritas do que a população total dos estudos, e essa restrição não gerou preocupações sobre a qualidade das evidências:

- CADTH [2] incorporou anifrolumabe para pacientes adultos com LES com atividade da doença moderada a severa ($SLEDAI-2K \geq 6$), que não conseguiram controlar a doença com o uso de corticosteróides orais em doses iguais ou superiores a 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente), em combinação com o tratamento padrão;

- PBAC [3] aprovou o uso de anifrolumabe para pacientes adultos com LES severo e com atividade moderada a alta da doença ($SLEDAI-2K \geq 10$), que não responderam ao tratamento padrão.

Além disso, em diversas submissões prévias a ANS aprovou a incorporação de medicamentos em populações mais restritas do que nos estudos, por melhores resultados econômicos ou por melhor eficácia clínica, como foi o caso das UATs 75 [4], 02 [5], 55 [6], 118 [7], 119 [8] e 71 [9].

2) Questionamentos sobre aumento de eventos adversos graves no estudo TULIP-2; Os pareceristas reduziram a qualidade de evidência dos eventos adversos graves, com a seguinte justificativa:

Os ECRs TULIP-1 e TULIP-LTE demonstram uma maior taxa de eventos adversos para o grupo placebo + terapia padrão(*), enquanto o tulip-2 demonstra uma direção de efeito oposta (Relatório de Análise Crítica da UAT 154).

No entanto, os dados que os pareceristas utilizaram no GRADE estão incorretos. Na tabela do GRADE, os pareceristas utilizaram os eventos adversos sérios dos estudos TULIP-1 (14% com anifrolumabe e 16% com placebo) e TULIP-LTE (22,6% com anifrolumabe e 25% com placebo). Já para o estudo TULIP-2, foram utilizados os eventos adversos de qualquer gravidade (88,3% com anifrolumabe e 84,1% com placebo). Os eventos adversos sérios no estudo TULIP-2 foram 17,0% com placebo e 8,3% com anifrolumabe, que são os valores que deveriam ter sido utilizados. Assim, em todos os estudos houve menor ocorrência de eventos adversos sérios com anifrolumabe do que com placebo.

3) Alegação de falta de eficácia na redução do SLEDAI;

Os pareceristas reduziram a qualidade de evidência do SLEDAI-2K alegando que:

ECR TULIP-LTE, para o desfecho da atividade da doença não há diferença estatística entre o grupo anifrolumabe e placebo + terapia padrão (Relatório de Análise Crítica da UAT 154).

Entretanto, foi observada diferença estatisticamente significativa em todos os períodos de seguimento dos estudos TULIP, incluindo na semana 24, 52, e em cada momento de

seguimento até a semana 208, conforme mostrado na Figura 2A do estudo TULIP-LTE. Abaixo segue a comparação de redução de SLEDAI nos estudos TULIP e TULIP-LTE, conforme observado na Figura 2A do estudo TULIP-LTE (redução média com anifrolumabe vs. placebo):

- Semana 24: -4,7 (IC 95% -4,5 a -4,9) vs. -3,45 (IC 95% -3,2 a -3,8);
- Semana 52: -6,0 (IC 95% -5,8 a -6,2) vs. -5,09 (IC 95% -4,8 a 5,4);
- Semana 64: -6,6 (IC 95% -6,3 a 6,8) vs. -5,57 (IC 95% -5,2 a -5,9);
- Semana 76: -6,6 (IC 95% -6,3 a -6,8) vs. -5,66 (IC 95% -5,3 a -6,0);
- Semana 88: -6,8 (IC 95% -6,5 a -7,1) vs. -5,48 (IC 95% -5,1 a -5,9);
- Semana 104: -7,2 (IC 95% -6,9 a -7,4) vs. -5,89 (IC 95% -5,5 a -6,2);
- Semana 128: -7,2 (IC 95% -6,9 a -7,4) vs. -6,07 (IC 95% -5,7 a -6,5);
- Semana 156: -7,4 (IC 95% -7,2 a -7,6) vs. -5,68 (IC 95% -5,3 a -6,1);
- Semana 180: -7,4 (IC 95% -7,2 a -7,6) vs. -6,89 (IC 95% -6,5 a -7,3);
- Semana 208: -7,5 (IC 95% -7,2 a -7,7) vs. -6,77 (IC 95% -6,4 a -7,2);
- Semana 216: -6,7 (IC 95% -6,4 a -7,0) vs. -5,77 (IC 95% -5,3 a -6,3).

4) Preocupações sobre a eficácia na redução de corticosteroides e nas manifestações cutâneas;

Na avaliação dos desfechos de redução de corticosteroides e manifestações cutâneas, os pareceristas reduziram a qualidade de evidências com as seguintes justificativas:

No ECR TULIP-1 não há diferença significativa na redução sustentada do uso de corticosteroide entre anifrolumabe 300mg (41%) e placebo + terapia padrão (*) (32%) ($P=0,180$);

No ECR TULIP-1 não há diferença significativa na melhoria das manifestações cutâneas entre anifrolumabe 300mg (42%) e placebo + terapia padrão (*) (25%) ($P=0,054$) (Relatório de Análise Crítica da UAT 154).

Entretanto, não foi realizada meta-análise que permitisse analisar a qualidade das evidências como um todo. O fato de um estudo isoladamente não apresentar uma diferença significativa para determinado desfecho não determina que a evidência seja rebaixada. Essa decisão deve ser realizada com o apoio de uma meta-análise que permita avaliar a precisão e a heterogeneidade entre os estudos.

De acordo com as Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados, “Metanálises combinam os dados de todos os estudos que avaliaram tratamentos iguais ou similares para pacientes com uma condição específica. Deste modo, obtém-se estimativas de efeito com maior precisão (menos erro aleatório) devido ao aumento do tamanho de amostra” [10]. Os estudos comparados são altamente homogêneos, apresentando população semelhante, sendo recomendado o uso da meta-análise para auxiliar nas decisões sobre a qualidade das evidências.

Além da meta-análise realizada pela AstraZeneca, também há meta-análises de outras revisões sistemáticas independentes disponíveis. Um dos desfechos reportados pelo estudo de Chan et al., 2023 [11], uma meta-análise independente, foi a mudança nas dosagens de prednisona para ≤ 10 mg/dia. Avaliando os resultados dos estudos TULIP-1, TULIP-2 e MUSE, os autores calcularam um risco relativo (RR) de 1,46 (IC 95% 1,16 a 1,84; p -valor=0,001).

Sobre o desfecho de manifestações cutâneas, no estudo TULIP-1, que levou os pareceristas a rebaixarem a evidência, a melhoria ocorreu em 42% dos pacientes com anifrolumabe e 25% com placebo, com p -valor de 0,054. Já no estudo TULIP-2, foram 49% com anifrolumabe e 25% com placebo, com p -valor de 0,04.

Isso mostra a importância de utilizar uma meta-análise para avaliar a qualidade das evidências. Na meta-análise enviada pela AstraZeneca, essa diferença foi substancial, estatisticamente significativa e sem imprecisão (odds ratio [OR] 2,72; IC 95% 1,58 a 4,67). Não houve nenhuma heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$), que pudesse indicar que houvesse diferença entre os estudos. Uma meta-análise independente, de Lee et al. [12], teve

a mesma interpretação, incluindo os estudos TULIP-1, TULIP-2 e MUSE (RR 2,245; IC 95% 1,437 a 3,506; p-valor <0,001).

O mesmo vale para a redução nos corticosteroides. Ao agrupar os estudos, não resta dúvida sobre o benefício estatisticamente significativo com anifrolumabe, sem imprecisão ou resultados contraditórios entre os estudos (OR 2,15; IC 95% 1,49 a 3,10, I² = 49%).

5) Preocupações sobre a qualidade metodológica dos estudos;

Os pareceristas citam “Algumas preocupações” sobre dados faltantes para o estudo TULIP-2, com baixo risco de viés para os demais estudos, mencionando:

A taxa de descontinuação foi maior no grupo placebo + terapia padrão() (28,6%) em comparação ao grupo anifrolumabe (15,0%), o que pode introduzir viés, especialmente se os pacientes que descontinuaram apresentavam características diferentes. (Relatório de Análise Crítica da UAT 154).*

Entretanto, é importante observar que a maior parte dos pacientes descontinuaram por falta de eficácia do tratamento, eventos adversos ou piora dos sintomas. No grupo com tratamento padrão, esse foi o caso de 58% dos pacientes que descontinuaram. Isso reforça que a descontinuação maior com placebo foi porque o tratamento com anifrolumabe era mais eficaz. Além disso, isso foi apontado apenas no estudo TULIP-2, e apenas como “Algumas preocupações”, o que não caracteriza um motivo para rebaixar a qualidade de evidência.

Com relação à suposta redução na qualidade do estudo TULIP-2 devido à seleção de desfechos relatados, é importante esclarecer que a substituição do desfecho SRI no TULIP-2 ocorreu antes da abertura do cegamento, o que não caracteriza um viés que exija rebaixamento da qualidade da evidência. Ademais, uma vez aberto o cegamento, observou-se benefício estatisticamente significativo para o desfecho SRI.

Ainda que o SRI não tenha sido o desfecho primário, tanto o TULIP-2 quanto o MUSE demonstraram benefício estatisticamente significativo para esse desfecho. A ausência de significância estatística para determinado desfecho em um único estudo não sustenta, por si só, a conclusão de que o medicamento é ineficaz ou que a evidência deva ser rebaixada. A interpretação deve considerar o conjunto de evidências disponíveis, bem como a consistência e relevância clínica dos achados.

A evolução na análise dos desfechos do lúpus reflete a melhor compreensão sobre a doença e a necessidade de avaliar respostas parciais em pacientes mais graves. Ao contrário do SRI, que reflete a presença da atividade da doença associada a uma manifestação do lúpus, o BICLA considera a gravidade dessa manifestação. Dessa forma, o BICLA permite avaliar respostas graduais, sem exigir a resolução completa de uma manifestação da doença.

O SRI não detecta pequenas melhorias graduais em manifestações do lúpus, já que exige uma redução de pelo menos 4 pontos no SLEDAI-2K. Já o BICLA permite medir respostas incrementais nas manifestações da doença, mesmo que não haja uma resolução completa de todas as manifestações. Além disso, o BICLA leva em conta a gravidade de cada manifestação da doença, permitindo uma avaliação mais detalhada das mudanças na atividade da doença. Como o BICLA considera a resposta de órgãos específicos sem exigir uma resolução completa, ele é mais sensível a melhorias graduais em sistemas orgânicos com envolvimento grave.

6) A falta de submissão pela proponente para incorporação do anifrolumabe pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (...).” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

Contra a incorporação:

1. *"Em concordância de que a Fenasaúde e o parecerista da ANS destacaram preocupações relevantes em relação à alteração dos desfechos ao longo dos estudos, e à baixa qualidade geral das evidências, o que aumenta a incerteza quanto à existência de benefícios e à definição da população que poderia ser favorecida. As evidências apresentadas são classificadas como de baixa e muita baixa, além de o próprio proponente não submeter a tecnologia em agência internacional relevante." – Operadora*
2. *"Assim como a ANS, discordamos da incorporação do medicamento ao Rol. (...) Avaliando as evidências disponíveis, encontramos três ensaios clínicos randomizados (TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE). Os estudos possuem fragilidades significativas quanto à representatividade da população alvo, pois não incluíram exclusivamente pacientes em terapia tripla. É importante ressaltar as emendas de protocolo e inúmeras análises post hoc realizadas pelos autores desses estudos, além da baixa qualidade da evidência no geral. Essas alterações trazem viés importante para análise da eficácia do medicamento, destacando assim a incerteza dos resultados apresentados. Além disso, observa-se uma inconsistência da DUT proposta em relação aos critérios de elegibilidade dos ensaios clínicos e de suspensão da tecnologia (...) Por isso, concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação do medicamento ao ROL de procedimentos. Observamos ainda, a necessidade de uma análise de multitecnologias, visto a solicitação de incorporação do belimumabe para indicação semelhante." – Operadora*
3. *"Discordamos da incorporação de anifrolumabe para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla. Ao avaliar a proposta de DUT submetida pelo proponente, essa difere da população avaliada nos estudos pivotais TULIP-1 e TULIP-2. Enquanto a proposta de DUT prevê o uso de anifrolumabe após a falha da terapia tripla (hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor) e índice de atividade da doença (SLEDAI) ≥ 10, a população dos estudos TULIP inclui pacientes com SLEDAI ≥ 6 e tratados com pelo menos um dos seguintes medicamentos – prednisona ou equivalente, um antimarial, mizoribina, micofenolato de mofetila ou ácido micofenólico ou metotrexato. Os ensaios clínicos pivotais da tecnologia, TULIP-1 e TULIP-2 são ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo com duração de 52 semanas.*

No estudo TULIP-1, o desfecho primário, proporção de pacientes que apresentaram resposta SRI-4, não foi estatisticamente significativo entre os grupos tratados com anifrolumabe e placebo. Nos desfechos secundários, nenhum dos principais tiveram significância estatística entre os grupos. Os demais desfechos secundários do estudo não receberam tratamento estatístico.

Já no estudo TULIP-2, o desfecho primário foi alterado de resposta SRI-4 para a resposta BICLA, após uma emenda de protocolo. Essa alteração de desfecho se deu após a análise dos resultados de TULIP-1 constatarem ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos para o desfecho SRI-4, porém antes da retirada do cegamento de TULIP-2. A proporção de pacientes respondedores BICLA foi de 47,8% no grupo anifrolumabe e de 31,5% no grupo placebo, sendo uma diferença estatisticamente significativa (p -valor = 0,001).

Além dos estudos mencionados, um estudo de longo prazo intitulado TULIP-LTE foi conduzido com pacientes que concluíram as 52 semanas dos estudos TULIP-1 e TULIP-2, com objetivo de avaliar segurança e eficácia a longo prazo. Não foram encontradas diferenças importantes na frequência de EA e de EAs graves nos dois grupos avaliados, além de observar pouca diferença entre os braços de tratamento na redução do SLEDAI-2K em relação ao baseline após 216 semanas de análise (dado sem tratamento estatístico). Por fim, uma análise post-hoc do estudo TULIP-LTE,

publicada por Morand e colaboradores em 2025, analisou o desfecho de proporção de pacientes que atingiram os critérios de baixa atividade da doença (LLDAS). E ao analisar o material suplementar da publicação, os resultados de longo prazo demonstraram uma oscilação na proporção de pacientes que alcançaram LLDAS em ambos os grupos ao longo do seguimento analisado, com os declínios indicando perda de eficácia. Assim como, os resultados não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparado ao placebo + terapia tripla, nas semanas 88, 104, 128 e 180, sugerindo não haver benefício clínico adicional a longo prazo com a adição do anifrolumabe ao tratamento.

É importante ressaltar a alteração dos desfechos de eficácia ao longo da publicação dos estudos publicados de anifrolumabe. Esse fato reforça o alto risco de viés de publicação dos estudos financiados pela indústria farmacêutica (...)" – Entidade representativa de operadoras

Análise:

Resumo dos achados dos pareceristas:

Foram incluídos, com ressalvas, três ensaios clínicos (TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE) que não se encaixam perfeitamente na indicação proposta, pois os pacientes avaliados poderiam estar em terapia combinada dupla ou tripla, sendo estimado que 70-80% estavam em terapia tripla. Os resultados permitem apenas inferência indireta para a população-alvo pretendida. Para o desfecho SRI-4, não houve diferença estatística significativa entre anifrolumabe e placebo, com certeza da evidência baixa. No desfecho BICLA, os resultados favoreceram o anifrolumabe, mas também com certeza da evidência baixa. Para eventos adversos graves, a certeza foi baixa, com resultados variando entre os estudos; entretanto, após a reavaliação feita pelos pareceristas, a certeza da evidência foi considerada moderada. A redução no uso de corticosteróides apresentou certeza muito baixa, com resultados divergentes entre os estudos. Para o desfecho CLASI, apenas o TULIP-2 mostrou benefício do anifrolumabe, e para o SLEDAI-2K não houve diferença estatística (ambos com certeza da evidência baixa). Os pareceristas destacam fragilidades metodológicas e de representatividade da população-alvo, reforçando a necessidade de estudos que incluam especificamente pacientes em terapia tripla, ou ao menos uma categorização clara dos resultados conforme o regime terapêutico.

Resumo das contribuições a favor da incorporação:

As contribuições favoráveis à incorporação do anifrolumabe se baseiam em três ensaios clínicos que foram analisados no RAC. Os contribuintes mencionam que os estudos mostram benefícios do medicamento em desfechos relevantes para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de moderada a alta atividade, especialmente para aqueles que não respondem à terapia tripla padrão. Os argumentos destacam o potencial do anifrolumabe em oferecer uma nova alternativa terapêutica para um grupo de pacientes com poucas opções, apontando melhorias em desfechos como BICLA e CLASI em alguns estudos, além de possíveis reduções no uso de corticosteróides.

Resumo das contribuições contra a incorporação:

As contribuições desfavoráveis enfatizam a baixa qualidade das evidências disponíveis, com críticas à representatividade da população-alvo, alterações de desfechos ao longo dos estudos, análises *post hoc* e risco de viés de publicação. Destacam que os principais ensaios clínicos não incluíram exclusivamente pacientes em terapia tripla, dificultando a extração dos resultados para a indicação pretendida. Além disso, apontam inconsistências nos resultados de eficácia, ausência de benefício clínico sustentado a longo prazo e limitações no desenho dos estudos.

Análise crítica:

O proponente e os demais contribuintes mencionam em suas contribuições alguns pontos que serão analisados a seguir:

1) A divergência entre a DUT proposta e a população dos ensaios TULIP-1 e TULIP-2:

O demandante afirma que, entre os pacientes randomizados nos ensaios TULIP-1 e TULIP-2, 650 de 726 (90%) utilizaram corticosteróides orais, 612 de 726 (84%) utilizaram antimaláricos e 494 de 726 (68%) utilizaram imunossupressores. Entretanto, não está explicitado o número de pacientes submetidos especificamente à terapia tripla. Embora seja reconhecido que parte dos participantes tenha recebido múltiplos esquemas terapêuticos, permanece indefinido quantos estavam em terapia tripla, dupla ou monoterapia no momento da randomização, o que limita a extração dos resultados para a população-alvo definida na DUT proposta.

Além disso, o demandante destaca que, nas análises dos estudos TULIP referentes ao desfecho BICLA, pacientes em uso de terapia tripla apresentaram resposta superior: “É importante enfatizar que análises dos estudos TULIP sobre a resposta ao tratamento (BICLA), realizadas especificamente com a população em terapia tripla, demonstram um benefício numericamente maior do que em pacientes sem a terapia tripla [1]: Pacientes em terapia tripla: 53,4% com anifrolumabe vs. 32,2% com placebo (diferença de 21,4%; intervalo de confiança de 95% [IC 95%] de 7,4% a 35,4%; $p = 0,003$); Total de pacientes dos estudos: 47,5% com anifrolumabe vs. 30,8% com placebo (diferença de 16,6%; IC 95% de 9,7% a 23,6%; $p < 0,001$)”.

No entanto, as publicações dos estudos TULIP não especificam, nas tabelas de características basais da população nem em outras seções do artigo ou material suplementar, o quantitativo exato de pacientes em terapia tripla. Essa ausência de detalhamento compromete a avaliação da aplicabilidade dos resultados à população definida na DUT, uma vez que não é possível determinar, com precisão, a representatividade desse subgrupo nos ensaios clínicos.

Em relação às decisões de incorporação por agências internacionais, é importante esclarecer que cada agência adota critérios próprios para avaliação, e as incorporações mencionadas, como as do CDA e do PBS, não se restringem à população que falhou à terapia tripla, mas apenas a tratamento padrão, que pode ser outros além da terapia tripla. No contexto brasileiro, o protocolo terapêutico vigente para esses pacientes prevê a utilização de terapia tripla (hidroxicloroquina + prednisona $\geq 7,5$ mg/dia ou equivalente + um imunossupressor) como tratamento padrão, sendo imprescindível que a evidência apresentada seja condizente com a população a ser contemplada pela incorporação proposta.

2) Questionamentos sobre aumento de eventos adversos graves no estudo TULIP-2:

O proponente argumenta que, segundo a avaliação dos pareceristas, os ensaios clínicos randomizados (ECRs) TULIP-1 e TULIP-LTE demonstraram uma maior taxa de eventos adversos no grupo placebo associado à terapia padrão, enquanto o estudo TULIP-2 apresentou uma direção de efeito oposta.

Os dados apresentados são os seguintes:

- TULIP-1: 14% de eventos adversos com anifrolumabe versus 16% com placebo;
- TULIP-LTE: 22,6% com anifrolumabe versus 25% com placebo;

- TULIP-2: eventos adversos de qualquer gravidade ocorreram em 88,3% dos pacientes tratados com anifrolumabe e em 84,1% dos tratados com placebo. No entanto, para o TULIP-2, os eventos adversos sérios foram 8,3% no grupo anifrolumabe e 17,0% no grupo placebo, sendo estes os valores mais apropriados para análise comparativa.

Diante desses dados, o proponente está correto ao apontar que, em todos os estudos, o anifrolumabe esteve associado a menor ocorrência de eventos adversos sérios em comparação ao placebo.

Assim, a certeza da evidência para esse desfecho deve ser considerada moderada, subsistindo a penalização decorrente da evidência indireta. Essa limitação metodológica advém, sobretudo, da ausência de detalhamento específico sobre a população de interesse, o que pode impactar a aplicabilidade dos resultados ao contexto clínico.

3) Alegação de falta de eficácia na redução do SLEDAI:

O proponente argumenta quanto à ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos anifrolumabe e placebo + terapia padrão para o desfecho SLEDAI no estudo TULIP-LTE. Segundo o proponente, desde a semana 24 até a semana 208, os resultados teriam sido estatisticamente significativos. No entanto, é importante esclarecer que os pacientes ingressaram no estudo TULIP-LTE a partir da semana 52, e até a semana 156, os resultados de SLEDAI, de fato, demonstraram significância estatística e superioridade do anifrolumabe em relação ao placebo.

Contudo, observa-se que, nas avaliações realizadas nas semanas 180 e 208, os resultados deixam de apresentar significância estatística, uma vez que os intervalos de confiança dos grupos placebo e anifrolumabe passam a se sobrepor. Especificamente, na semana 180, os valores observados foram: anifrolumabe -7,4 (IC 95%: -7,2 a -7,6) *versus* placebo -6,89 (IC 95%: -6,5 a -7,3). Na semana 208, os resultados foram: anifrolumabe -7,5 (IC 95%: -7,2 a -7,7) *versus* placebo -6,77 (IC 95%: -6,4 a -7,2).

A análise dos resultados demonstra que o anifrolumabe apresentou superioridade estatística significativa em relação ao comparador durante o período intermediário de avaliação (semana 52 a semana 156). Contudo, esta diferença não se manteve nas análises de longo prazo, especificamente no ponto de corte pré-estabelecido para avaliação dos desfechos primários de eficácia. A ausência de significância estatística observada no período compreendido entre a semana 180 e a semana 208 (ponto final de análise) sugere uma atenuação do efeito terapêutico ao longo do tempo. Este fenômeno compromete a interpretação da consistência do benefício clínico sustentado do anifrolumabe quando avaliado pelo instrumento SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*).

4) Preocupações sobre a eficácia na redução de corticosteróides e nas manifestações cutâneas:

O proponente questiona a ausência de meta-análise por parte dos pareceristas para avaliação da imprecisão dos achados, ressaltando que, no ensaio clínico randomizado (ECR) TULIP-1, não foi observada diferença estatisticamente significativa na redução sustentada do uso de corticosteróides entre o grupo anifrolumabe 300mg (41%) e o grupo placebo + terapia padrão (32%) ($p=0,180$). Da mesma forma, não houve diferença significativa na melhora das manifestações cutâneas entre anifrolumabe 300 mg (42%) e placebo + terapia padrão (25%) ($p=0,054$), conforme consta no Relatório de Análise Crítica (RAC). O proponente destaca ainda a ausência de uma meta-análise que possibilitasse uma avaliação integrada da qualidade das evidências disponíveis.

Entretanto, é importante esclarecer que tais desfechos foram contemplados na análise realizada pelos pareceristas com a utilização do método GRADE. Os resultados apresentados foram:

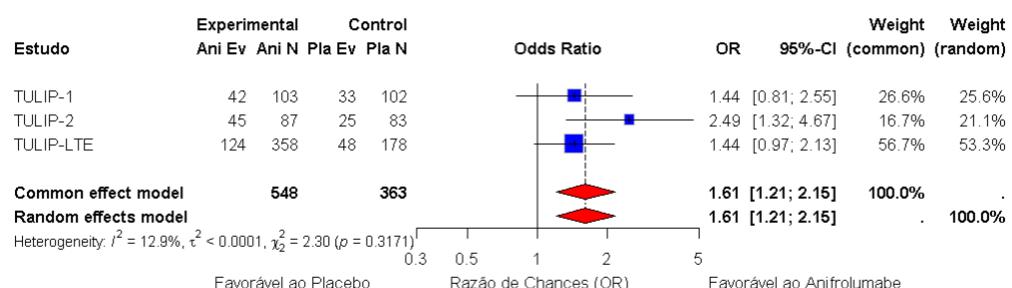
TULIP-1: Anifrolumabe 300 mg: 42 de 103 pacientes (41%); Placebo: 33 de 102 pacientes (32%). Diferença: 8,9 pontos percentuais (IC 95%: -4,1 a 21,9); $p=0,180$.

TULIP-2: Anifrolumabe 300 mg: 45 de 87 pacientes (51,2%); Placebo: 25 de 83 pacientes (30,2%). Diferença: 21,2 pontos percentuais (IC 95%: 6,8 a 35,7); $p=0,01$.

TULIP-LTE: Anifrolumabe 300 mg: 36,4%; Placebo: 26,8%.

Apesar da não realização de uma meta-análise formal, a avaliação individual dos desfechos permite identificar problemas relacionados à imprecisão, evidenciados principalmente pelos valores de p próximos ao limiar de significância estatística e pelos intervalos de confiança que abrangem a possibilidade de ausência de efeito. Logo, a decisão dos pareceristas em atribuir penalização à certeza da evidência devido à imprecisão mostra-se metodologicamente apropriada, mesmo na ausência de uma meta-análise quantitativa.

Mesmo assim, os pareceristas conduziram uma meta-análise para o desfecho de redução do uso de corticosteróides utilizando o programa estatístico *R-Studio*. Observa-se que, embora o estimador combinado (representado pelo diamante no gráfico) aponte para um efeito favorável ao anifrolumabe, persistem sinais de preocupação, pois dois estudos apresentam intervalos de confiança que alcançam o limiar do efeito nulo. Tais estudos, em conjunto, representam um peso de 78,9% em relação ao achado final.



5) Preocupações sobre a qualidade metodológica dos estudos:

O proponente busca minimizar o impacto das preocupações metodológicas levantadas pelos pareceristas, sobretudo em relação aos dados faltantes e à condução dos desfechos nos estudos TULIP-2. No entanto, algumas considerações são necessárias para uma avaliação rigorosa da qualidade da evidência.

Descontinuação e risco de viés

O argumento de que a maior taxa de descontinuação no grupo placebo + terapia padrão se deve majoritariamente à falta de eficácia, eventos adversos ou piora dos sintomas, e que isso reforçaria a superioridade do anifrolumabe, demanda cautela. Ainda que a descontinuação por falta de eficácia possa sugerir benefício do anifrolumabe, a diferença nas taxas de descontinuação entre os grupos pode introduzir viés de atrito (*attrition bias*), especialmente se não houver análise adequada dos dados faltantes (por exemplo, uma análise por intenção de tratar com imputação apropriada dos dados). Pacientes que descontinuaram podem ter características clínicas distintas ou evolução diferente, o que pode distorcer os resultados,

sobretudo em estudos com amostras relativamente pequenas. Desta forma, não elimina o potencial impacto sobre a certeza da evidência, sendo justificável a cautela ao considerar esse aspecto na avaliação.

Alteração de desfecho primário e relato seletivo de desfechos

A substituição do desfecho SRI por BICLA no TULIP-2, ainda que realizada antes da abertura do cegamento, deve ser analisada com rigor metodológico. Mudanças no desfecho primário, mesmo que justificadas, podem levantar dúvidas sobre a robustez do planejamento do estudo e a possibilidade de relato seletivo de resultados (*outcome reporting bias*). O fato de o SRI ter apresentado significância estatística apenas após a abertura do cegamento não elimina a necessidade de análise crítica quanto à validade dos resultados. A literatura recomenda que alterações em desfechos primários sejam sempre interpretadas com cautela, pois podem afetar a confiabilidade das conclusões.

Consistência dos desfechos e interpretação da qualidade da evidência

O proponente argumenta que a ausência de significância estatística em um único estudo não justificaria o rebaixamento da evidência. Entretanto, o GRADE orienta que a avaliação da certeza da evidência deve considerar não apenas a significância estatística isolada, mas também a consistência dos achados entre estudos, a precisão dos intervalos de confiança e a relevância clínica dos desfechos. A presença de resultados discrepantes, intervalos de confiança amplos ou próximos ao nulo e modificações no protocolo sugerem cautela adicional na interpretação da evidência. Rebaixar a qualidade em função desses fatores é prática recomendada.

Escolha e sensibilidade dos desfechos (BICLA vs. SRI)

A justificativa apresentada para a adoção do BICLA como desfecho é válida do ponto de vista clínico, pois esse instrumento pode captar respostas graduais relevantes em pacientes com manifestações graves. Contudo, a mudança de desfecho primário em estudos pivotais deve ser acompanhada de transparência e detalhamento metodológico, para evitar interpretações enviesadas. Além disso, a sensibilidade e especificidade de cada instrumento (SRI vs. BICLA) para detectar mudanças clinicamente significativas ainda são objeto de debate na literatura, e a adoção de diferentes desfechos pode dificultar a comparação entre estudos e a síntese quantitativa dos resultados.

4.2. Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

A favor da incorporação:

1. “Embora os pareceristas tenham apontado algumas críticas sobre os modelos econômicos, os resultados do estudo de custo-efetividade da versão enviada foram muito próximos à versão revisada pelos pareceristas (relação de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 259.225 por QALY e R\$ 271.388,15 por QALY). Com relação ao impacto orçamentário, o impacto de cinco anos calculado pelos pareceristas (R\$ 129.438.629,25) ficou abaixo da nossa estimativa (R\$ 197.607.124), reforçando a natureza conservadora”- Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
2. “Comprometida com a sustentabilidade da saúde suplementar e alinhada aos princípios de responsabilidade social e ampliação do acesso, a AstraZeneca informa que, mesmo diante de uma proposta de submissão com abordagem conservadora e direcionada a uma população específica, formaliza — de forma voluntária e colaborativa — a oferta pública de um desconto mínimo de 5% (cinco por cento) sobre o Preço Fábrica registrado na CMED, reajustado

anualmente conforme a regulamentação vigente.”- Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

3. *“Em relação à não submissão do anifrolumabe pela AstraZeneca no NICE, é importante esclarecer que esse movimento ocorreu em junho de 2022. O NICE, uma entidade de Avaliação de Tecnologia em Saúde que também negocia preço para mercado público, já havia incorporado outra tecnologia mais antiga, com preços negociados, tornando improvável a análise custo-efetiva do anifrolumabe frente a esse comparador. Entretanto, o cenário brasileiro em 2025 apresenta características distintas e a customização da abordagem se faz necessária. No Brasil, tem-se um cenário distinto, onde o anifrolumabe possui um custo de tratamento anual potencialmente inferior ao do outro imunobiológico disponível localmente, conforme valores da Lista CMED, viabilizando, desta forma, esta submissão e a subsequente disponibilização à população.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
4. *“Custo-efetividade com foco no subgrupo com maior impacto clínico e custo-efetividade: Embora o relatório da ANS tenha apontado ICERs desfavoráveis em análises amplas, é importante destacar que o uso criterioso e restrito a pacientes verdadeiramente refratários e com foco no desfecho significativamente relevante pode melhorar substancialmente o perfil de custo-efetividade da incorporação. Trata-se de uma tecnologia de alto custo, mas que deve ser vista sob a ótica da integração com protocolos clínicos rigorosos e gestão baseada em valor. O uso indiscriminado ou amplo da tecnologia implicaria em desafios econômicos e questionamentos quanto ao custo-efetividade. Por outro lado, restringir o uso ao subgrupo com manifestações cutâneas refratárias, que apresenta comprometimento funcional e psicossocial significativo, possibilita uma aplicação racional e sustentável da tecnologia.” – Profissional de saúde*
5. *“A introdução do Saphnelo permite melhora sustentada dos sintomas, redução de crises e hospitalizações, e menor dependência de medicações com toxicidade elevada. Isso se traduz em ganho funcional, maior adesão ao tratamento e, potencialmente, redução de custos indiretos associados ao manejo de complicações do LES. Embora o custo unitário do Saphnelo seja elevado, sua incorporação pode representar economia a longo prazo, considerando-se a redução em hospitalizações, exames emergenciais e internações prolongadas. Modelos internacionais de farmacoeconomia já apontam para a sua custo-efetividade em populações com características semelhantes à brasileira.” – Conselho profissional*
6. *“Apesar do custo incremental apresentado na análise de impacto orçamentário, é importante destacar:*
 - A inexistência de alternativas eficazes atualmente disponíveis no sistema;*
 - O potencial do Anifrolumabe em reduzir desfechos graves e acúmulo de dano (que sobrecarregam indiretamente os custos associados a esses pacientes);*
 - A possibilidade de aplicação de modelos de contratualização baseados em valor (ex: compartilhamento de risco);*
 - A clara definição do público-alvo, favorecendo a sustentabilidade da incorporação.” – Sociedade médica*

Contra a incorporação:

1. *“Em relação a análise econômica, o modelo utilizou dados de utilidades que não são oriundos dos estudos TULIP, fazendo cálculo via método indireto, gerando incertezas no resultado de RCUI apresentado pelo proponente. Mesmo considerando as ressalvas citadas, a medicação apresentou alto custo por AVAQ (R\$ 271 mil) e impacto orçamentário significativo (até R\$ 197 milhões em cinco anos).” – Operadora*
2. *“As agências do Canadá e Austrália recomendaram a incorporação somente mediante redução do preço e/ou acordo de compartilhamento de risco e com ajuste da população-alvo. Tecnologia não foi submetida ao NICE, por não ser considerada custo efetiva para os beneficiários do NHS, conforme disclaimer apresentado pela própria agência” – Operadora*

3. “Na análise econômica, foi apresentado pelo proponente uma análise de custo-utilidade com modelo semi-markov e horizonte temporal de 40 anos. Por tratar-se de uma doença crônica, o horizonte temporal mais adequado para a análise seria o lifetime. Ao analisar as premissas utilizadas pelo proponente, nota-se que não foram utilizados os instrumentos recomendados e validados (EQ-5D e LupusQoL) para avaliação da qualidade de vida nas utilities imputadas no modelo, sendo as essas obtidas por uma metodologia indireta. Ainda, o desfecho utilizado para os estágios de transição no modelo foi o LLDAS – publicado em um estudo post-hoc de TULIP-LTE. A agência de ATS da Austrália, o PBAC, ao avaliar anifrolumabe utilizou o SLEDAI-2K. Com uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 259.225/QALY é possível afirmar que, mesmo com incertezas, é um resultado oneroso para o sistema.

Na análise de impacto orçamentário, os parâmetros utilizados para cálculo apresentaram pontos a serem questionados. No funil epidemiológico, o proponente retirou toda a população com nefrite lúpica, critério de exclusão não previsto na DUT proposta. Ainda, o market share pode estar subestimado – de 25% a 45% - considerando o atual panorama da lúpus. Devido às limitações apresentadas, o impacto incremental em cinco anos de R\$ 197.607.124 parece estar subestimado. Ao realizar análise de sensibilidade com market share mais agressivo – de 40% a 60% -, o impacto incremental acumulado chega em R\$ 337.897.409.” – Entidade representativa de operadoras.

Análise:

De modo geral, as contribuições enfatizaram que a incorporação do anifrolumabe tem potencial para reduzir custos indiretos relacionados ao manejo das complicações do LES, tais como hospitalizações recorrentes, complicações clínicas, uso prolongado de corticosteróides e imunossupressores, além de perda de produtividade. Embora o anifrolumabe represente uma tecnologia de alto custo, diferentes atores apontam viabilidade de sua incorporação quando associada a critérios de uso racional, estratégias de gestão por valor e foco em subgrupos com maior benefício clínico. Além disso, foi destacada a ausência de alternativas terapêuticas eficazes no âmbito da saúde suplementar.

As manifestações contrárias à incorporação apontam limitações no modelo utilizado para avaliação de custo-efetividade, como o uso de utilidades obtidas por métodos indiretos; a adoção de desfechos clínicos menos consolidados (LLDAS), obtidos de estudos *post-hoc*; horizonte temporal considerado inadequado frente à natureza crônica do lúpus. De fato, trata-se de limitações apontadas no RAC pelos pareceristas, incluindo preocupações quanto ao horizonte temporal adotado na análise. Foi destacado que o *market-share* e o impacto orçamentário incremental podem estar subestimados, e que a população com nefrite lúpica foi retirada desse cálculo, apesar desse critério de exclusão não estar previsto na DUT proposta. Esclarecemos que o anifrolumabe não foi estudado em pacientes com nefrite lúpica ativa grave, conforme bula do medicamento. Contribuição de uma operadora de saúde ressaltou que agências como as do Canadá e Austrália restringiram a recomendação da tecnologia à adoção de estratégias como redução de preço, ajustes de população-alvo e acordos de compartilhamento de risco, reforçando dúvidas quanto à custo-efetividade e aplicabilidade no contexto brasileiro.

A empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada, em sua contribuição, destaca que os resultados do estudo de custo-efetividade do proponente se aproximaram da versão revisada pelos pareceristas, apesar das críticas metodológicas apontadas, e que o impacto orçamentário estimado pelos pareceristas foi inferior ao do proponente. Esclarecemos que a RCUI de R\$ 271.388,15/AVAQ foi obtida pelos pareceristas após correções de inconsistências na planilha e exclusão do custo dos medicamentos orais, e não reflete uma reanálise a partir da totalidade das críticas apontadas ao modelo. Quanto ao impacto orçamentário incremental, de fato as estimativas dos pareceristas foram inferiores em todos os cenários projetados.

A empresa formaliza a oferta pública de um desconto mínimo de 5% sobre o Preço Fábrica registrado na CMED, porém não apresenta a RCUI e o impacto orçamentário incremental calculados com esse novo valor proposto.

A empresa apresenta justificativas às críticas metodológicas apontadas pelos pareceristas e traz esclarecimentos sobre parâmetros clínicos e econômicos empregados. Reforça que a proposta de DUT prevê a descontinuação do tratamento para pacientes que não apresentarem resposta clínica adequada, visando uso pela população com maior benefício clínico, eficiência no uso de recursos e economicidade para a saúde suplementar. E por fim, expressa concordância às críticas aos valores de utilidade adotados na análise, e reconhece que a utilização de valores mais representativos do estado de LLDAS tenderia a reduzir a RCUI do anifrolumabe. Quanto à desutilidade associada às exacerbações, o proponente refez os cálculos, resultando em redução na RCUI, de R\$ 271.388,15 para R\$ 271.180,11 por QALY. E finalmente, destaca que a versão final da análise de custo-efetividade manteve uma RCUI compatível com outras incorporações previamente aprovadas pela ANS.

Quanto à análise de agências internacionais de ATS, a empresa detentora do registro esclareceu que a não submissão do anifrolumabe ao NICE foi motivada pelo contexto específico do Reino Unido à época, em que o NICE já havia incorporado outra tecnologia para a mesma indicação com menor preço. Já o cenário brasileiro em 2025 é diferente, com o anifrolumabe apresentando potencial custo anual inferior ao do imunobiológico disponível no país, segundo a Lista CMED.

4.3. Perspectiva do familiar e do paciente

A favor da incorporação:

1. *“Concordo com a incorporação de anifrolumabe no rol da Ans, porque hoje além não temos medicações para lúpus não renal, as medicações que estão incorporadas são drogas de ação lenta antigas com muitos efeitos colaterais, além de não serem específicas para lúpus!”* – Familiar, amigo ou cuidador de paciente
2. *“A incorporação do Anifrolumabe no rol da ANS é de suma urgência. Sou portadora de lupus eritematoso sistêmico e faço uso deste medicamento desde agosto de 2024. Eu me encontrava em uma crise aguda de lupus, sem resposta ao tratamento com hidroxicloroquina, corticoide etc. Se o Anifrolumabe tivesse disponível eu não teria chegado ao estado crítico. A partir da aplicação do Anifrolumabe venho melhorando gradualmente. A qualidade de vida é outra, melhorou minha autoestima, voltei a ter esperança.”* – Paciente
3. *“Concordo com a incorporação do anifrolumabe, pois ele representa uma inovação terapêutica importante no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES), especialmente para pacientes que não respondem adequadamente à terapia padrão com hidroxicloroquina, corticosteroides e imunossupressores. Estudos clínicos demonstraram que o anifrolumabe reduz significativamente a atividade da doença, melhora a qualidade de vida dos pacientes e diminui a necessidade do uso prolongado de corticosteroides, que têm efeitos colaterais graves a longo prazo. A incorporação deste medicamento pode reduzir hospitalizações e complicações, representando um avanço no cuidado integral e custo-efetivo a médio e longo prazo.”* – Interessados no tema

Contra a incorporação:

Não há contribuições.

Análise:

As contribuições favoráveis à incorporação do anifrolumabe destacam sua importância como alternativa terapêutica para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) que não respondem adequadamente à terapia padrão. Os relatos incluem experiências pessoais de pacientes que obtiveram melhora após o uso do medicamento, quando os tratamentos convencionais (hidroxicloroquina, corticosteróides e imunossupressores) não foram eficazes. Os contribuintes enfatizam a falta de opções terapêuticas específicas para lúpus não renal, mencionando que os medicamentos atualmente disponíveis são antigos, de ação lenta e com muitos efeitos colaterais. Há também o argumento de que o anifrolumabe pode reduzir hospitalizações, complicações e a necessidade de uso prolongado de corticosteróides, representando um avanço no cuidado integral e potencialmente custo-efetivo a médio e longo prazo.

5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Nenhum comentário adicional.

O relatório de análise da Consulta Pública - CP e a planilha de contribuições estarão disponíveis para download no sítio institucional da ANS (ANS – Acesso à informação - Participação Social) dedicado a apresentação das [consultas públicas](#). Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.

Relatório Final da COSAÚDE – Anifrolumabe para Tratamento de lupus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor (UAT 154)

No dia 26 de agosto de 2025, na 43ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol e Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 155, em relação à proposta de atualização do Rol para *Anifrolumabe para Tratamento de lupus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor (UAT 154)*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

A área técnica da ANS apresentou o relatório de análise das contribuições da participação social para a proposta de atualização do Rol.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE declararam sua manifestação para registro no presente Relatório Final quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde:

- Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Reumatologia SBR e se mantém favorável a incorporação da tecnologia UAT 154
- Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED DO BRASIL) confirma sua posição contraria à incorporação de anifrolumabe para LES no Rol conforme dossiê do demandante. A incerteza dos benefícios em pacientes multifalhados às terapias disponíveis, aliada ao elevado impacto orçamentário incremental, recomenda cautela na incorporação. A CP e audiência pública não trouxeram novas evidências clínicas que pudessem modificar nosso posicionamento. Adicionalmente outro medicamento o belimumabe está em análise na ANS e seria oportuna a análise comparada dos dois medicamentos para que se possa escolher, se for o caso, aquele que demonstre maior Valor em Saúde.
- Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) é favorável à incorporação da tecnologia UAT 154

- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) acompanha a posição da Unimed do Brasil, desfavorável à incorporação
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) : mantemos posição desfavorável acompanhando posicionamento da Unimed Brasil
- Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) acompanha o posicionamento da Unimed do Brasil.
- Conselho Federal de Farmácia (CFF) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Reumatologia SBR e se mantém favorável a incorporação da tecnologia UAT 154
- BIREMED Brasil, considerando as evidências de vida real e científica trazido por todos os especialistas convidados, manifesta parecer favorável a incorporação de Anifrolumabe, para o Tratamento de lupus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor. Ressaltando a importância da comodidade terapêutica, oportunidade de melhor adesão e controle de uma doença que leva a custos socioeconômicos e altíssimo impacto psicológicos para a população que atualmente tem total iniquidade frente a outras doenças reumáticas tratadas pela saúde suplementar.
- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE) mantém a não recomendação da incorporação do anifrolumabe para o tratamento de pacientes adultos com Lúpus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina, corticosteroide e imunossupressor, dada a ausência de fatos novos na participação social. Quanto à avaliação econômica e no impacto orçamentário, não foram sanados os aspectos de incerteza anteriormente trazidos, principalmente em relação aos dados de utilidade calculados via método indireto e taxa de difusão subestimada. As agências do Canadá e Austrália recomendaram a incorporação somente mediante redução do preço, acordo de compartilhamento de risco e/ou ajuste da população-alvo.
Por fim, reiteramos a necessidade da Secretaria Executiva organizar análises multitecnologias para diferentes tecnologias demandadas para a mesma indicação. A análise multitecnologias é uma metodologia adotada por diversas agências de ATS, como NICE e CONITEC, a fim de comparar tecnologias que ainda não estão incorporadas nos sistemas de saúde de forma mais equânime sob a luz da ATS.
- Conselho Nacional de Saúde (CNS) apoia a Biremed Brasil e manifesta parecer favorável a incorporação, considerando trazer equidade no tratamento do Lúpus, frente a outras doenças reumáticas, como é o exemplo da artrite reumatoide.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

UAT 154

**ANIFROLUMABE PARA TRATAMENTO DO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES) COM
MODERADA A ALTA ATIVIDADE E FALHA À TERAPIA TRIPLA COM HIDROXICLOROQUINA +
CORTICOSTEROIDE + IMUNOSSUPRESSOR**

PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA

AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 55/2025 E CONSULTA PÚBLICA Nº 155/2025

43ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

26 e 27/08/2025

- **Protocolo:** 2024.2.000246
- **Proponente:** AstraZeneca do Brasil LTDA.
- **Nº UAT:** 154
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Anifrolumabe (anticorpo monoclonal humano direcionado ao receptor de interferon tipo I)
- **Reunião Técnica (RT) preliminar da Cosaúde:** 39ª RT realizada em 29/04/2025
- **Recomendação preliminar:** Desfavorável, conforme Nota Técnica nº 17/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, constante do processo 33910.019310/2025-51

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança de anifrolumabe para tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), com moderada a alta atividade da doença e com falha à terapia tripla, é baseada em três ensaios clínicos randomizados (TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE). Os estudos possuem fragilidades significativas quanto à representatividade da população-alvo, pois não incluíram exclusivamente pacientes em terapia tripla.

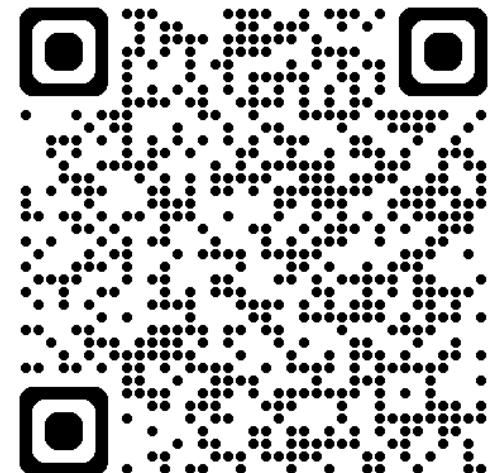
Os achados foram favoráveis ao anifrolumabe quanto aos desfechos de resposta ao tratamento (BICLA), redução de atividade cutânea (CLASI) e eventos adversos graves (com certeza da evidência baixa), bem como à redução no uso de corticosteroides (com certeza da evidência muito baixa). Não houve diferença significativa nos desfechos SLEDAI-2K, que avalia a atividade global da doença, e SRI-4, ferramenta composta que avalia a resposta ao tratamento.

Sobre a avaliação econômica, a tecnologia apresentou uma razão de custo-utilidade incremental superior a R\$ 271 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) ganho em comparação à terapia tripla (tratamento padrão).

Ademais, estimou-se um impacto incremental positivo a partir da inclusão ao rol, com acréscimo de custos superior a R\$ 44,2 milhões ao ano no cenário de difusão mais provável - de 40% no ano 1 a 80% no ano 5, para uma população estimada em 1.987 pacientes ao ano.

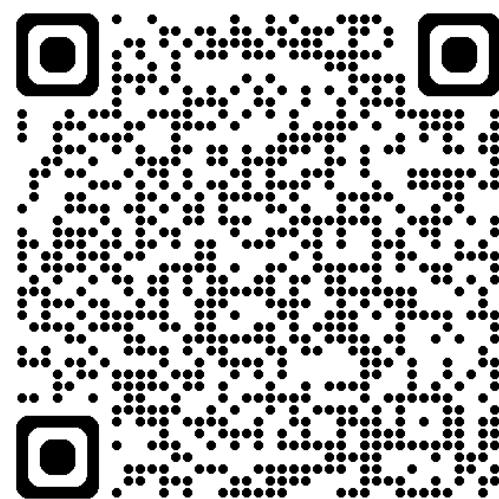
Audiência Pública nº 55/2025, realizada em 21/05/2025

Link: <https://www.youtube.com/watch?v=NkWbzFlvfgA>



Consulta Pública nº 155/2025: Recebimento de contribuições da sociedade entre 15/05/2025 a 03/06/2025. O dossiê do proponente, o estudo técnico elaborado pela ANS (Relatório de Análise Crítica - RAC), o relatório preliminar da COSAÚDE e a NTRP estão disponíveis para consulta na página da CP.

Link: <https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/155>





AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 55/2025

Realizada em 21/05/2025

- O LES é uma doença crônica, autoimune e multissistêmica, que pode comprometer a qualidade de vida dos pacientes. Provoca incapacidade parcial ou total à vida laboral e é responsável por elevada taxa de mortalidade nas mulheres.
- Trata-se de necessidade médica não atendida, sem terapias para LES contempladas no Rol vigente.
- O uso prolongado de corticoides está associado a complicações graves, com aumento de hospitalizações por complicações cardiovasculares, fraturas osteoporóticas e quadros infecciosos.
- O anifrolumabe consiste em uma nova possibilidade terapêutica para pacientes que muitas vezes esgotaram as opções disponíveis.
- Os estudos clínicos (TULIP I, TULIP II, TULIP LTE e MUSE) demonstram eficácia sustentada no controle da atividade da doença e das manifestações cutâneas, na redução do uso de corticoides, com um bom perfil de segurança.
- Houve proposição de critérios específicos para constar em DUT.
- Os *guidelines* internacionais recomendam o uso do anifrolumabe.



CONSULTA PÚBLICA Nº 155/2025

(período de 15/05 a 03/06/2025)



Quantidade de contribuições por tipo de opinião, antes da análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a Incorporação	1.091	98,11
Discordo da incorporação	12	1,08
Concordo/discordo parcialmente da incorporação	9	0,81
Total Geral	1.112	100,00

- Após análise dos aportes, 4 (quatro) contribuições classificadas inicialmente como Concordo/discordo parcialmente da incorporação foram reclassificadas, tendo em vista os argumentos apresentados. Dentre essas, 3 (três) foram reclassificadas como favoráveis à incorporação, e 1 (uma) como desfavorável à incorporação.

Quantidade de contribuições por tipo de opinião, após a análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	1.094	98,38
Discordo da incorporação	13	1,17
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	5	0,45
Total	1.112	100,00

□ Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	433	38,91
Paciente	232	20,87
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	207	18,61
Interessados no tema	42	3,78
Conselho profissional	41	3,69
Outro	40	3,59
Sociedade médica	37	3,33
Grupo/associação/organização de pacientes	32	2,89
Operadora	10	0,90
Instituição acadêmica	10	0,90
Instituição de saúde	10	0,90
Prestador	8	0,72
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	4	0,36
Órgão de defesa do consumidor	3	0,27
Entidade representativa de operadoras	1	0,09
Empresa/indústria	1	0,09
Entidade representativa de prestadores	1	0,09
Total Geral	1.112	100,00

❖ Concordantes

- Estudos clínicos demonstraram que o anifrolumabe reduz a atividade do lúpus, melhora manifestações cutâneas/articulares e permite diminuir o uso de corticosteroides;
- O medicamento oferece uma alternativa para pacientes com LES moderado a grave refratários às terapias convencionais;
- Ensaios clínicos mostram que o anifrolumabe apresenta perfil de eventos adversos comparável ou inferior ao placebo, com potencial para reduzir os riscos associados ao uso prolongado de corticosteroides;
- O anifrolumabe já foi incorporado em protocolos de países como Canadá e Austrália para pacientes com doença ativa e refratária.

❖ **Discordantes**

- As contribuições destacam que os estudos disponíveis apresentam limitações metodológicas, como alterações de desfechos, análises *post hoc* e baixa qualidade geral das evidências, aumentando a incerteza sobre os benefícios reais do medicamento;
- Há críticas quanto à diferença entre a população estudada nos ensaios clínicos e a população prevista na proposta de uso, especialmente em relação à exigência de falha à terapia tripla e aos critérios de elegibilidade;
- Os estudos pivotais apresentaram resultados inconsistentes ou sem significância estatística relevante para os principais desfechos de eficácia;
- Em outros países a incorporação do anifrolumabe foi condicionada a acordos de preço ou restrição de uso, reforçando dúvidas sobre custo-efetividade e aplicabilidade para o sistema de saúde suplementar brasileiro.

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ A favor da Incorporação:

- 1) “A incorporação do Anifrolumabe no rol da ANS é de suma urgência. Sou portadora de lupus eritematoso sistêmico e faço uso deste medicamento desde agosto de 2024. Eu me encontrava em uma crise aguda de lupus, sem resposta ao tratamento com hidroxicloroquina, corticoide etc. Se o Anifrolumabe tivesse disponível eu não teria chegado ao estado crítico. A partir da aplicação do Anifrolumabe venho melhorando gradualmente. A qualidade de vida é outra, melhorou minha autoestima, voltei a ter esperança.” – Paciente

- 2) “(...) **O anifrolumabe, um anticorpo monoclonal que atua sobre o receptor de interferon, tem demonstrado eficácia na redução da atividade da doença, melhora na qualidade de vida dos pacientes e na prevenção de complicações a longo prazo.** A incorporação do anifrolumabe oferece uma alternativa inovadora e direcionada, especialmente para pacientes que não respondem adequadamente às terapias convencionais. Assim, essa medida pode contribuir para um controle mais efetivo do lúpus, reduzindo a necessidade de tratamentos mais agressivos e minimizando os efeitos colaterais associados. (...).” – Profissional de Saúde

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ A favor da Incorporação:

3) “(...) *Estudos clínicos randomizados de fase III, como o **TULIP-1 e TULIP-2**, demonstraram que o Saphnelo promove redução significativa da atividade do lúpus, melhora nas manifestações cutâneas e articulares, e permite redução sustentada do uso de corticosteróides* — fator fundamental para evitar os danos cumulativos do lúpus e os efeitos adversos do uso crônico de glicocorticoides. ****Necessidade médica não atendida**** ****Segurança e perfil favorável de eventos adversos**** Os ensaios clínicos demonstraram que o perfil de segurança do Saphnelo é aceitável e é comparável ao placebo. Além disso, a possibilidade de redução da dose de corticoide contribui para minimizar riscos de osteoporose, diabetes, hipertensão e infecções oportunistas, melhorando o prognóstico em longo prazo(...).” – Sociedade médica

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ A favor da Incorporação:

4) “(...) A população dos ensaios TULIP-1 e TULIP-2 foi composta por pacientes diagnosticados com LES (Lúpus Eritematoso Sistêmico) de moderado a severo sem resposta a outros tratamentos (...) Os estudos TULIP-1, TULIP-2, TULIP-LTE e MUSE também foram utilizados para fundamentar a incorporação por agências internacionais em populações mais restritas do que a população total dos estudos (...) •CADTH (...); •PBAC (...) Os pareceristas reduziram a qualidade de evidência dos eventos adversos graves, (...) Os eventos adversos sérios no estudo TULIP-2 foram 17,0% com placebo e 8,3% com anifrolumabe, que são os valores que deveriam ter sido utilizados. Assim, em todos os estudos houve menor ocorrência de eventos adversos sérios com anifrolumabe do que com placebo. (...). Na avaliação dos desfechos de redução de corticosteroides e manifestações cutâneas, os pareceristas reduziram a qualidade de evidências (...). Entretanto, não foi realizada meta-análise que permitisse analisar a qualidade das evidências como um todo (...) Os pareceristas citam “Algumas preocupações” sobre dados faltantes para o estudo TULIP-2, com baixo risco de viés para os demais estudos, (...). Entretanto, é importante observar que a maior parte dos pacientes descontinuaram por falta de eficácia do tratamento, eventos adversos ou piora dos sintomas (...).” Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada”.

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

Contra a Incorporação

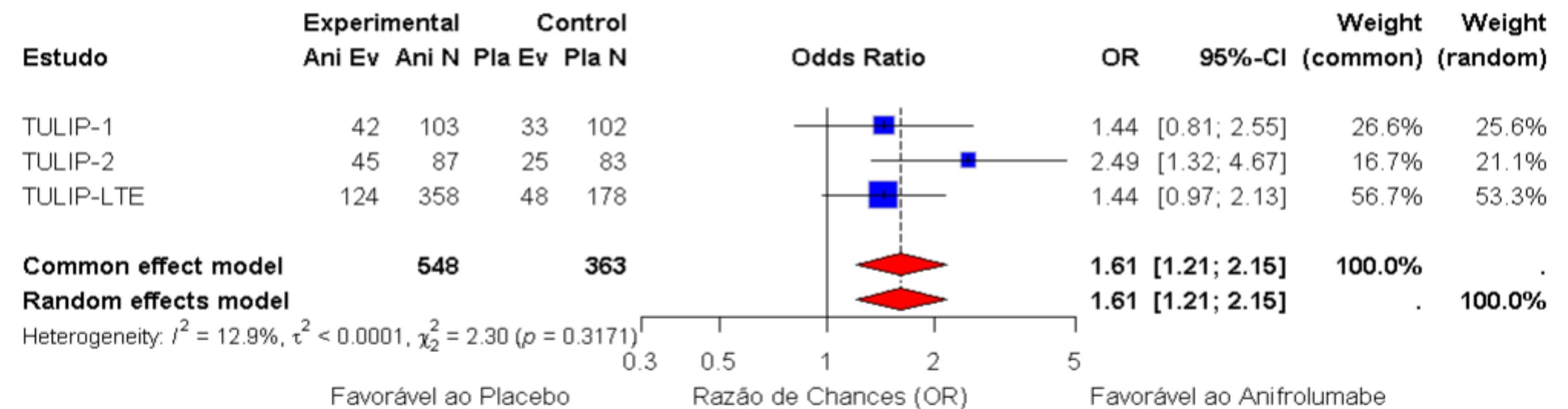
1. “(...) Os estudos possuem fragilidades significativas quanto à representatividade da população alvo, pois não incluíram exclusivamente pacientes em terapia tripla. É importante ressaltar as emendas de protocolo e inúmeras análises post hoc realizadas pelos autores desses estudos, além da baixa qualidade da evidência no geral. (...). Além disso, observa-se uma inconsistência da DUT proposta em relação aos critérios de elegibilidade dos ensaios clínicos e de suspensão da tecnologia (...) As agências do Canadá e Austrália recomendaram a incorporação somente mediante redução do preço e/ou acordo de compartilhamento de risco e com ajuste da população-alvo (...)" – Operadora

❖ **Da análise das contribuições, cabe destacar:**

- **O número de pacientes que se encontravam submetidos especificamente à terapia tripla não está explicitado nas publicações dos estudos TULIP**, o que limita a extração dos resultados à população-alvo definida na DUT.
- **Em relação às decisões de incorporação por agências internacionais**, cada agência adota critérios próprios de ATS (avaliação de tecnologias em saúde). As recomendações citadas nas contribuições (CDA e PBS) não se restringem à população que falhou à terapia tripla, mas a tratamento padrão apenas, que pode ser outros além da terapia tripla. **A evidência deve ser condizente com a população a ser contemplada pela incorporação proposta.**
- **Sobre os dados relativos aos eventos adversos graves no estudo TULIP-2**, cabe retificar que os EA sérios foram registrados em 8,3% no grupo anifrolumabe e em 17,0% no grupo placebo, enquanto os EA de qualquer gravidade ocorreram em 88,3% e em 84,1%, respectivamente. Logo, está correto apontar que, em todos os estudos, **o anifrolumabe esteve associado a menor ocorrência de EA sérios em comparação ao placebo**. Assim, a **certeza da evidência deve ser considerada moderada**, subsistindo a penalização decorrente da evidência indireta.

- Acerca da discussão sobre a eficácia na redução do SLEDAI, os pacientes ingressaram no estudo TULIP-LTE a partir da semana 52, e até a semana 156 os resultados de SLEDAI demonstraram significância estatística e superioridade do anifrolumabe em relação ao placebo. Contudo, nas avaliações realizadas nas semanas 180 e 208, os resultados deixam de apresentar significância estatística, pois os intervalos de confiança dos grupos passam a se sobrepor.
- Assim, embora tenha havido superioridade estatística do anifrolumabe nos períodos indicados, essa diferença não se manteve nas análises de longo prazo, comprometendo a consistência do benefício clínico sustentado ao longo do tempo.
- Em referência à eficácia na redução de corticosteroides e nas manifestações cutâneas, tais desfechos foram avaliados pelos pareceristas utilizando o método GRADE. Logo, a decisão em atribuir penalização à certeza da evidência devido à imprecisão mostra-se metodologicamente apropriada, mesmo na ausência de uma metanálise quantitativa.

- Ainda assim, os pareceristas realizaram a meta-análise para o desfecho redução de corticosteroides, cujos resultados são apresentados a seguir.



- Embora o estimador combinado (representado pelo diamante no gráfico) aponte para um efeito favorável ao anifrolumabe, persistem sinais de preocupação, pois dois estudos (os quais, em conjunto, apresentam um peso de 78,9% em relação ao achado final) apresentam intervalos de confiança que alcançam o limiar do efeito nulo.

❖ **Sobre outros aspectos da qualidade metodológica dos estudos, cumpre relevar:**

- **Descontinuação e risco de viés:** ainda que a maior taxa de descontinuação no grupo placebo decorra da falta de eficácia, o que reforçaria a superioridade do anifrolumabe, a diferença nas taxas de descontinuação entre os grupos pode introduzir viés de atrito, especialmente se não houver análise adequada dos dados faltantes.
- Pacientes que descontinuaram podem ter características clínicas distintas ou evolução diferente, o que pode distorcer os resultados, sobretudo em estudos com amostras relativamente pequenas. Desta forma, não elimina o potencial impacto sobre a certeza da evidência, sendo justificável a cautela ao considerar esse aspecto na avaliação.
- **Alteração de desfecho primário e relato seletivo de desfechos:** a substituição do desfecho SRI por BICLA no TULIP-2, ainda que realizada antes da abertura do cegamento, deve ser analisada com rigor metodológico. Mudanças no desfecho primário, mesmo que justificadas, podem levantar dúvidas sobre a robustez do planejamento do estudo e a possibilidade de relato seletivo de resultados, podendo afetar a confiabilidade das conclusões.

- **Escolha e sensibilidade dos desfechos (BICLA vs. SRI):** a razão para adoção do BICLA como desfecho é válida do ponto de vista clínico, pois esse instrumento pode captar respostas graduais relevantes em pacientes com manifestações graves. Contudo, a adoção de diferentes desfechos pode dificultar a comparação entre estudos e a síntese quantitativa dos resultados.
- **Consistência dos desfechos e interpretação da qualidade da evidência:** a avaliação da certeza da evidência deve considerar não apenas a significância estatística isolada, mas também a consistência dos achados entre estudos, a precisão dos intervalos de confiança e a relevância clínica dos desfechos, conforme orientações GRADE.
- A presença de resultados discrepantes, intervalos de confiança amplos ou próximos ao nulo e modificações no protocolo sugerem cautela adicional na interpretação da evidência.

Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

❖ A favor da Incorporação:

"A introdução do Saphnolo permite melhora sustentada dos sintomas, redução de crises e hospitalizações, e menor dependência de medicações com toxicidade elevada. Isso se traduz em ganho funcional, maior adesão ao tratamento e, potencialmente, redução de custos indiretos associados ao manejo de complicações do LES. Embora o custo unitário do Saphnolo seja elevado, sua incorporação pode representar economia a longo prazo, considerando-se a redução em hospitalizações, exames emergenciais e internações prolongadas. Modelos internacionais de farmacoconomia já apontam para a sua custo-efetividade em populações com características semelhantes à brasileira." - Conselho profissional

"Apesar do custo incremental apresentado na análise de impacto orçamentário, é importante destacar:

- A inexistência de alternativas eficazes atualmente disponíveis no sistema;*
- O potencial do Anifrolumabe em reduzir desfechos graves e acúmulo de dano (que sobrecarregam indiretamente os custos associados a esses pacientes);*
- A possibilidade de aplicação de modelos de contratualização baseados em valor (ex: compartilhamento de risco);*
- A clara definição do público-alvo, favorecendo a sustentabilidade da incorporação." - Sociedade médica*

Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

Contra a Incorporação

“Em relação a análise econômica, o modelo utilizou dados de utilidades que não são oriundos dos estudos TULIP, fazendo cálculo via método indireto, gerando incertezas no resultado de RCUI apresentado pelo proponente. Mesmo considerando as ressalvas citadas, a medicação apresentou alto custo por AVAQ (R\$ 271 mil) e impacto orçamentário significativo (até R\$ 197 milhões em cinco anos).” - Operadora

“As agências do Canadá e Austrália recomendaram a incorporação somente mediante redução do preço e/ou acordo de compartilhamento de risco e com ajuste da população-alvo. Tecnologia não foi submetida ao NICE, por não ser considerada custo efetiva para os beneficiários do NHS, conforme disclaimer apresentado pela própria agência” - Operadora

Avaliação econômica e Impacto orçamentário

De modo geral, as contribuições enfatizaram que a incorporação do anifrolumabe tem potencial para reduzir custos indiretos relacionados ao manejo das complicações do LES, tais como hospitalizações recorrentes, complicações clínicas, uso prolongado de corticosteróides e imunossupressores, além de perda de produtividade. Embora o anifrolumabe represente uma tecnologia de alto custo, diferentes atores apontam viabilidade de sua incorporação quando associada a critérios de uso racional, estratégias de gestão por valor e foco em subgrupos com maior benefício clínico. Além disso, foi destacada a ausência de alternativas terapêuticas eficazes no âmbito da saúde suplementar.

As manifestações contrárias à incorporação apontam limitações no modelo utilizado para avaliação de custo-efetividade, como o uso de utilidades obtidas por métodos indiretos; a adoção de desfechos clínicos menos consolidados (LLDAS), obtidos de estudos post-hoc; horizonte temporal considerado inadequado frente à natureza crônica do lúpus. De fato, trata-se de limitações apontadas no RAC pelos pareceristas, incluindo preocupações quanto ao horizonte temporal adotado na análise. Foi destacado que o *market-share* e o impacto orçamentário incremental podem estar subestimados, e que a população com nefrite lúpica foi retirada desse cálculo, apesar desse critério de exclusão não estar previsto na DUT proposta. Esclarecemos que o anifrolumabe não foi estudado em pacientes com nefrite lúpica ativa grave, conforme bula do medicamento. Contribuição de uma operadora de saúde ressaltou que agências como as do Canadá e Austrália restringiram a recomendação da tecnologia à adoção de estratégias como redução de preço, ajustes de população-alvo e acordos de compartilhamento de risco, reforçando dúvidas quanto à custo-efetividade e aplicabilidade no contexto brasileiro.

Avaliação econômica e Impacto orçamentário

A empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada, em sua contribuição, destaca que os resultados do estudo de custo-efetividade do proponente se aproximaram da versão revisada pelos pareceristas, apesar das críticas metodológicas apontadas, e que o impacto orçamentário estimado pelos pareceristas foi inferior ao do proponente. **Esclarecemos que a RCUI de R\$ 271.388,15/AVAQ foi obtida pelos pareceristas após correções de inconsistências na planilha e exclusão do custo dos medicamentos orais, e não reflete uma reanálise a partir da totalidade das críticas apontadas ao modelo.** Quanto ao impacto orçamentário incremental, de fato as estimativas dos pareceristas foram inferiores em todos os cenários projetados.

A empresa formaliza a oferta pública de um desconto mínimo de 5% sobre o Preço Fábrica registrado na CMED, porém não apresenta a RCUI e o impacto orçamentário incremental calculados com esse novo valor proposto.

A empresa apresenta justificativas às críticas metodológicas apontadas pelos pareceristas e traz esclarecimentos sobre parâmetros clínicos e econômicos empregados. Reforça que a proposta de DUT prevê a descontinuação do tratamento para pacientes que não apresentarem resposta clínica adequada, visando uso pela população com maior benefício clínico, eficiência no uso de recursos e economicidade para a saúde suplementar. E por fim, expressa concordância às críticas aos valores de utilidade adotados na análise, e reconhece que a utilização de valores mais representativos do estado de LLDAS tenderia a reduzir a RCUI do anifrolumabe.

Avaliação econômica e Impacto orçamentário

Quanto à desutilidade associada às exacerbações, o proponente refez os cálculos, resultando em redução na RCUI, de R\$ 271.388,15 para R\$ 271.180,11 por QALY. E finalmente, destaca que a versão final da análise de custo-efetividade manteve uma RCUI compatível com outras incorporações previamente aprovadas pela ANS.

Quanto à análise de agências internacionais de ATS, a empresa detentora do registro esclareceu que a não submissão do anifrolumabe ao NICE foi motivada pelo contexto específico do Reino Unido à época, em que o NICE já havia incorporado outra tecnologia para a mesma indicação com menor preço. Já o cenário brasileiro em 2025 seria diferente, com o anifrolumabe apresentando potencial custo anual inferior ao do imunobiológico disponível no país, segundo a Lista CMED.

O conteúdo integral do relatório de consulta pública, bem como a planilha de contribuições, estão disponíveis para consulta no sítio institucional da ANS dedicado à apresentação das consultas públicas encerradas.

Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.



Consultas Públicas encerradas:

<https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultasPublicas>



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](#)



[@ANS_reguladora](#)



[compay/ans_reguladora](#)



[@ans.reguladora](#)



[ansreguladoraofic](#)

43^a Reunião Técnica da COSAÚDE
26/08/2025

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPOLLO FAVERET	ANS
2	ANA LÚCIA SILVA MARÇAL PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
3	ANDRE HAYATA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
4	ANDRÉA DANTAS MOTA	ANS
5	ANETE MARIA GAMA	ANS
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
8	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
9	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
10	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
11	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
12	CLAUDIA SOARES ZOUAIN	ANS
13	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPIITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
14	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DPGE/RJ
15	EDGARD TORRES DOS REIS NETO	UNIFESP
16	EDUARDO GUIMARAES HOURNEAUX DE MOURA	SOBED SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA E ENDOSCOPIA DIGESTIVA
17	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO - MTE
18	FELIPE DIAS CARVALHO	ABIMED - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE TECNOLOGIA PARA SAÚDE
19	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
20	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
21	GRACCHO BOGÉA DE MELO E ALVIM NETO	FBH
22	GUSTAVO BRAGA HALLAIS FRANÇA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA - VIA RETINA BRASIL
23	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE

24	HENRIQUE HELSON HERTER DALMOLIN	SANTA CASA DE SÃO PAULO
25	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
26	JOÃO HENRIQUE VOGADO ABRAHÃO	CONASS
27	JOAO PAULO DOS REIS NETO	CAPESESP
28	JOSÉ BRUNO DE ALENCAR PINTO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
29	JULIANE ALINE PAUPITZ	SES/SC; UFSC; REPRESENTANTE COSAUDE
30	KARINA BARREIRA SOBRINHO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
31	LALESCHA CRISTINE RANGEL DE AQUINO	ANS
32	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS
33	LUCIANA PARENTE COSTA SEGURO	HCFMUSP
34	LUIZ RICARDO TRINDADE BACELLAR	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
35	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FEDERAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
36	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
37	MÁRCIA TREGLIA	TEVA FARMACÊUTICA
38	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH
39	MARIO FERNANDO PRIETO PERES	SOCIEDADE INTERNACIONAL DE CEFALEIA, ABRACES
40	MARTA SUNDFELD	ANS
41	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
42	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
43	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
44	MURILO CONTÓ	ABIMED BSC
45	ODIRLEI ANDRE MONTICIELO	SOCIEDADE BRASIELIRA DE REUMATOLOGIA
46	PRISCILA TORRES DA SILVA	BIORED BRASIL
47	RENATO ALENCAR PORTO	INTERFARMA
48	SIDNEY RAFAEL DAS NEVES	CFO - CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
49	SILVANA MÁRCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/BH
50	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DO COMÉRCIO
51	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
52	TALITA BARBOSA GOMES	CFF

53	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
54	VIVIANE CÁSSIA PEREIRA	IDECSA
55	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME (MDS).