

**Relatório Preliminar da COSAÚDE – Anifrolumabe para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor (UAT 154)**

No dia 29 de abril de 2025, na 39ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Anifrolumabe para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor*.

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](http://www.gov.br/ans) e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Astrazeneca do Brasil Ltda seguida da apresentação de contrapontos por representantes da FENASAÚDE. Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

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 se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- O Conselho Federal de Medicina (CFM) apoia a incorporação do anifrolumabe (UAT 159), terapia inovadora para lúpus eritematoso sistêmico moderado a grave — doença grave, limitante e estigmatizante que afeta principalmente mulheres. O acesso a tratamentos eficazes é restrito por barreiras financeiras. Embora a qualidade das evidências seja importante, apenas 10% dos procedimentos médicos nos guidelines têm evidência de alto nível. O UAT 159 reduz a atividade da doença, diminui o uso crônico de corticoides e melhora a qualidade de vida, justificando sua inclusão.
- O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) considera importante a tecnologia e é favorável à incorporação.
- Confederação Nacional da Indústria (CNI) - Sugere-se a incorporação do anifrolumabe, considerando que: as evidências analisadas apresentaram alta qualidade comparando-se às alternativas adequadas; a RCUI foi de R\$ 259.225,47 por AVAQ ganho, valor razoável para uma doença rara e em condições de indicação restrita (pacientes refratários aos tratamentos indicados habitualmente); o impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R\$ 197,6 milhões, valor razoável diante do potencial benefício.

- O Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do RJ (NUDECON/RJ) e a Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) são favoráveis à incorporação do Anifrolumabe.
- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Reumatologia SBR e é favorável a incorporação da tecnologia UAT 154.
- O Conselho Nacional de Saúde (CNS) apoia a incorporação do Anifrolumabe, visto que a inexistência de terapias inovadoras disponíveis que condena pessoas vivendo com lúpus o triste destino de viver se escondendo na sociedade por falta de eficácia das opções disponíveis.
- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAUDE) não recomenda a incorporação do anifrolumabe para o tratamento de pacientes adultos com Lúpus eritematoso sistêmico (LES). Quanto a evidência clínica, destaca-se a ausência de diferença significativa entre os grupos para todos os desfechos avaliados no ensaio TULIP-1. É importante ressaltar as emendas de protocolo e inúmeras análises post hoc realizadas pelos autores dos estudos TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE trazem incertezas quanto a efetividade do tratamento. Essas alterações trazem viés importante para análise da eficácia, destacando assim a incerteza dos resultados apresentados. Adicionalmente, observa-se uma inconsistência da DUT proposta em relação aos critérios de elegibilidade dos ensaios clínicos e de suspensão da tecnologia. Quanto à avaliação econômica, o modelo utilizou dados de utilidades que não são oriundos dos estudos TULIP e sim realizou o cálculo via método indireto, gerando incertezas no resultado de RCUI apresentado pelo proponente. Também há incertezas quanto ao cenário de economia apresentada na AIO, visto a utilização de uma taxa de difusão da tecnologia subestimada (25 a 45%). 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. Por fim com a submissão da de outra tecnologia para mesma indicação seria recomendado uma análise multitecnologia.
- A Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) manifesta-se favorável à incorporação do Anifrolumabe para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) moderado a grave, positivo para autoanticorpos, em associação à terapia padrão. Estudos clínicos demonstram que o medicamento proporciona benefícios significativos na redução da atividade da doença, no controle dos sintomas e na melhora da qualidade de vida dos pacientes refratários ou intolerantes às terapias convencionais.
- A Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS) é favorável à incorporação do UAT 154 na forma preliminar que foi apresentada e considera que o anifrolumabe representa uma opção terapêutica para os pacientes lúpicos em questão.
- A Unimed do Brasil posiciona-se preliminarmente contrária à incorporação do anifrolumabe para o tratamento da LES moderada a grave. Preocupações importantes a respeito da mudança de desfechos durante os estudos e baixa qualidade geral da evidência foram apontados pela Fenasaude e pelo parecerista da ANS e elevam a incerteza sobre se haverá ou não algum benefício e para qual população.
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) é desfavorável à incorporação - Certeza das evidências apresentadas classificadas como de baixa e muita baixa, além de o próprio proponente não submeter a tecnologia em agência internacional relevante, NICE, por não considerá-la custo efetiva para os beneficiários do NHS, conforme disclaimer apresentado pela própria agência NICE

apresentado durante a reunião. Diante destes dados somos desfavoráveis à incorporação da tecnologia nestas condições.

- O Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) não recomenda, neste momento, a incorporação do anifrolumabe para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico (LES) moderado a grave com falha à terapia tripla. A decisão se baseia em incertezas na aplicabilidade dos estudos clínicos à população-alvo, com evidências de baixa certeza para os principais desfechos clínicos e fragilidades na análise econômica, que apresentou alto custo por AVAQ (R\$ 271 mil) e impacto orçamentário significativo (até R\$ 197 milhões em cinco anos). Recomenda-se acompanhar novos estudos mais aderentes à prática clínica e avaliar estratégias de precificação para viabilizar o uso futuro.
- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) recomenda a não incorporação do anifrolumabe para o tratamento de lupus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina, corticosteroide e imunossupressor (UAT 154), considerando as incertezas quanto aos benefícios clínicos, à custo-efetividade e à custo-utilidade da nova tecnologia.
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - acompanhamos manifestação desfavorável da Fenasaúde e da ABRAMGE.
- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) manifesta posição desfavorável à incorporação, acompanhando as razões levantadas pela Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE).

## **ANEXOS:**

### **Apresentações**

### **Lista de presença**

# Lúpus Eritematoso Sistêmico

**Edgard Reis**

Prof. Adjunto da Disciplina de Reumatologia EPM / Unifesp  
Coordenador da Comissão de Lúpus da SBR (2020-2022 / 2022-2024)  
Membro do Grupo Latino Americano para Estudo do Lúpus (Gladel)



# Declaração de conflitos de interesse

INSTITUIÇÃO	PALESTRANTE	ELABORAÇÃO DE MATERIAL CIENTÍFICO	APOIO CIENTÍFICO PARA PARTICIPAR EM EVENTOS	PESQUISA CLÍNICA	ADVISORY BOARD
AstraZeneca	X				X
GSK	X		X		
Novartis				X	X
Apsen		X			X
Roche				X	X
BMS				X	
Abbvie				X	

# Pessoas com LES apresentam manifestações em múltiplos órgãos e sistemas



Rash malar



Úlceras Orais



Foto sensibilidade



Lúpus Discoide



Lúpus Subagudo



Alopecia



Artrite

## Mucocutâneas

## Musculoesqueléticas



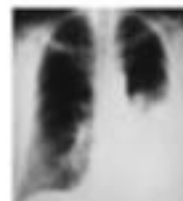
Fenômeno Raynaud



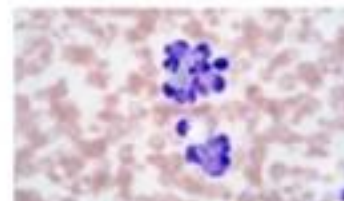
Vasculite



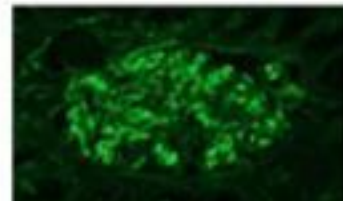
Doença cardiovascular



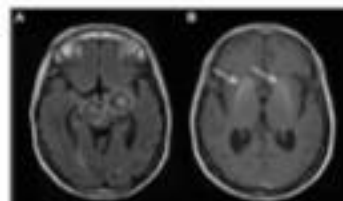
Pleurite



Alterações hematológicas



Doença Renal



Neuropsiquiátrico

## Cardiopulmonar

## Outros órgãos e sistemas

**Mulheres jovens 15-45 anos**

# Pessoas com LES apresentam manifestações em múltiplos órgãos e sistemas

## Potencial de gravidade e dano

60 anos, LES (2000), HAS, DM, ICO

Atual: Prednisona 10mg/d, HCQ e Azatioprina    Prévio: Metotrexate, Leflunomida



Lúpus  
Discoide



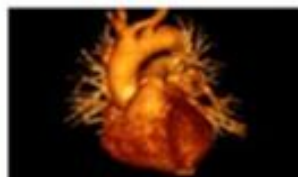
Alopecia



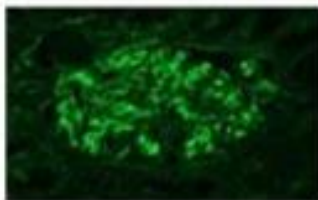
Artrite



Vasculite



Doença  
cardiovascular



Doença Renal



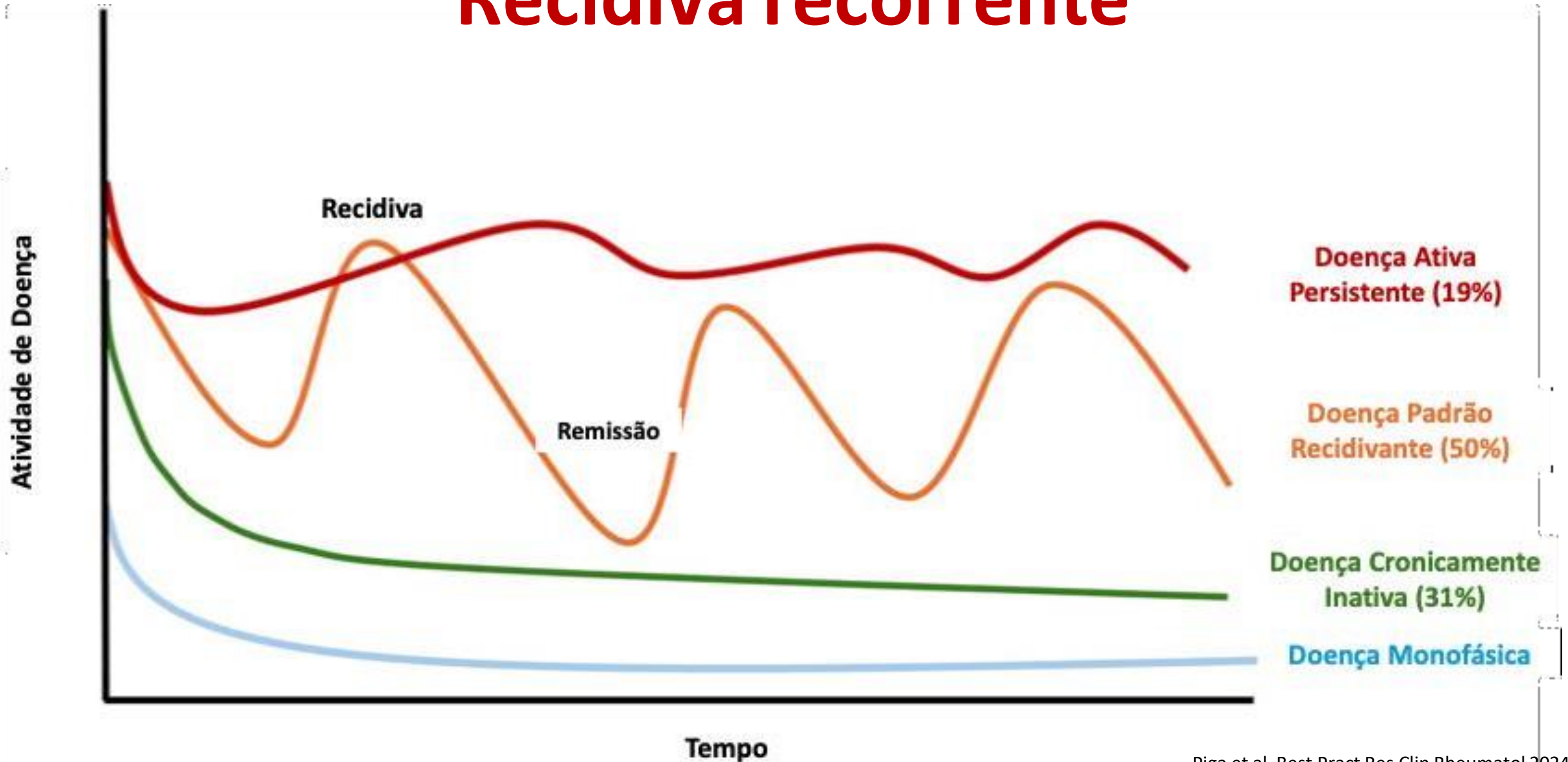
Siegel et al. JAMA 2024;331: 1780-91.

Caso clínico autorizado paciente e pelo Dr. Edgard Reis- EPM / Unifesp.

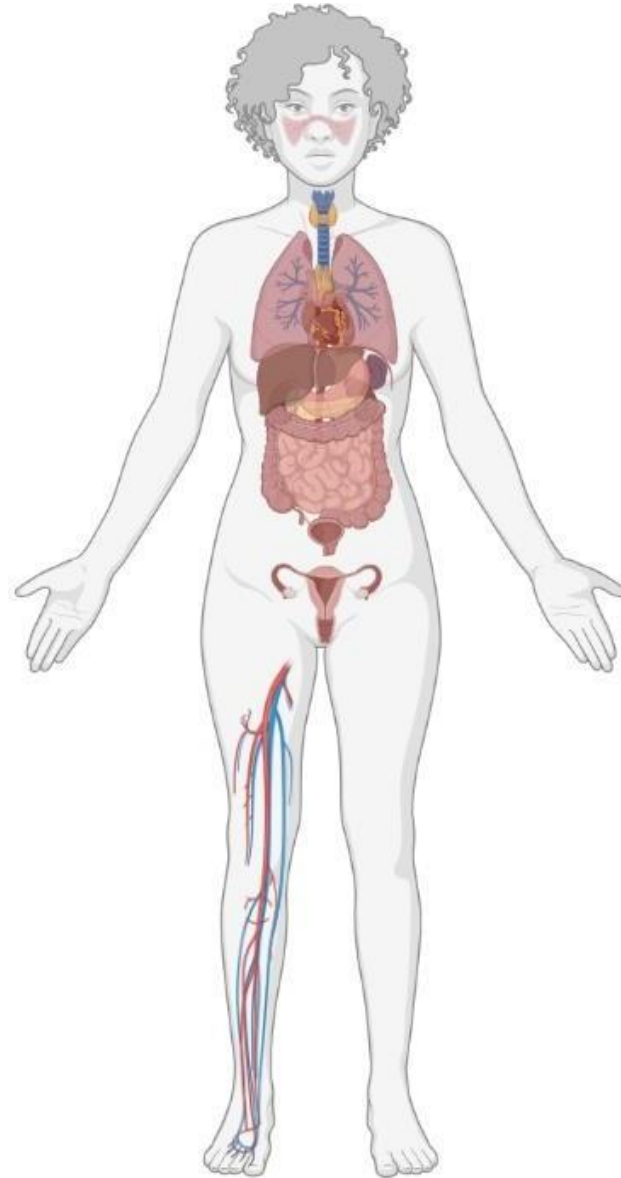


# Maioria das Pessoas com LES

## Recidiva recorrente



# Fatores Envolvidos no Prognóstico do LES



# Fatores Envolvidos no Prognóstico do LES



# Métricas e Alvos



## Estudos Clínicos

- SRI
- BICLA



## Prática Clínica

- SLEDAI
- PGA
- CLASI



## Alvos da Prática Clínica – *Treat to Target*

- Remissão: DORIS
- Baixa atividade de doença: LLDAS



# Atividade de doença pelo SLEDAI



Convulsão  
Psicose  
Síndrome cerebral orgânica  
Distúrbio visual  
Alteração de par craniano  
Cefaleia LES  
AVC  
Vasculite



Erupção cutânea (rash)  
Alopecia  
Úlcera de Mucosa  
Pleurite  
Pericardite  
Consumo de complemento  
Anti-dsDNA



Artrite  
Miosite  
Cilindrúria  
Hematúria  
Leucocitúria  
Proteinúria





Febre  
Plaquetopenia  
Leucopenia



# Métricas específicas – Pele

## CLASI

### *Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*

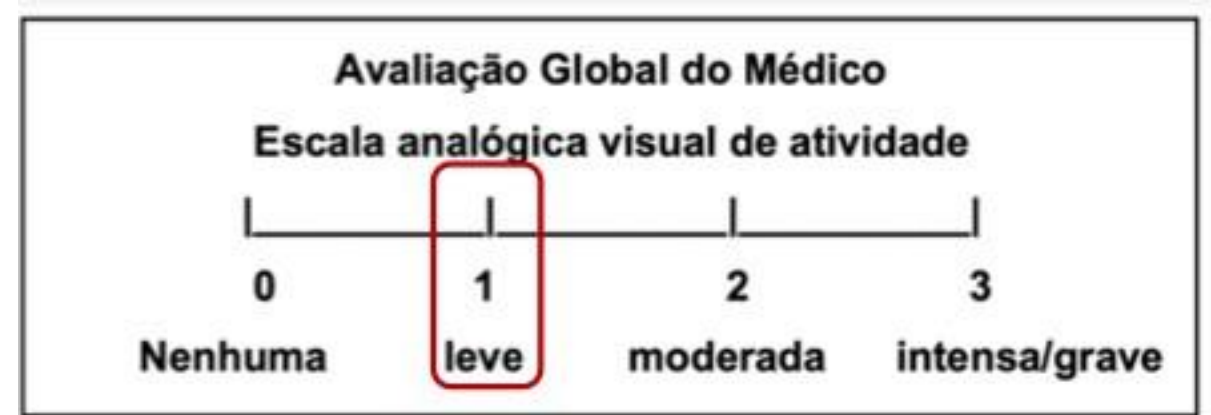
 Atividade	 Dano	Pontuação
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Eritema (0-3)</li><li>✓ Descamação/Hipertrofia (0-2)</li><li>✓ Lesão da membrana mucosa (0,1)</li><li>✓ Alopecia (0-3)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Despigmentação (0, 1)</li><li>✓ Cicatriz/Atrofia/ Paniculite (0-2)</li><li>✓ Cicatrização do couro cabeludo (0-6)</li></ul>	<div></div> <div><p>70 20 10 0</p><p>Grave Moderado Leve</p></div>

# Alvos da Prática Clínica

## Baixa atividade de doença *LLDAS*

SLEDAI-2K	$\leq 4^*$
Corticoesteróide	$\leq 7,5\text{mg/dia}$
Imunossupressor	Dose estável, incluindo biológicos
PGA	$\leq 1$

\*Sem nova atividade do LES comparada a avaliação anterior e sem atividade em órgãos principais: renal, SNC, cardiopulmonar, vasculite, febre e sem AHAI ou atividade TGI.



# Alvos da Prática Clínica

## Baixa atividade de doença *LLDAS*

SLEDAI-2K  $\leq 4^*$

Corticoesteróide  $\leq 7,5\text{mg/dia}$

Imunossupressor Dose estável, incluindo biológicos  
PGA  $\leq 1$

\*Sem nova atividade do LES comparada a avaliação anterior e sem atividade em órgãos principais: renal, SNC, cardiopulmonar, vasculite, febre e sem AHAI ou atividade TGI.

## *Definitions of Remission in SLE* *DORIS*

=0

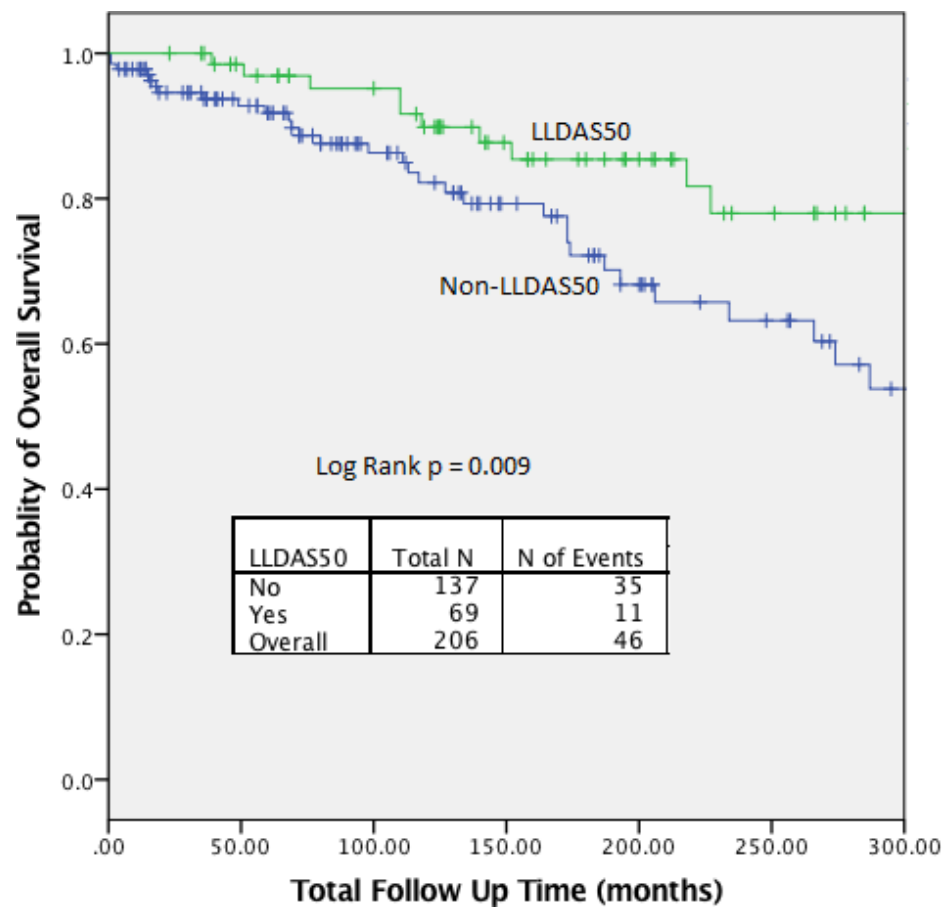
$\leq 5\text{mg/dia}$

Dose estável, incluindo biológicos  
< 0,5

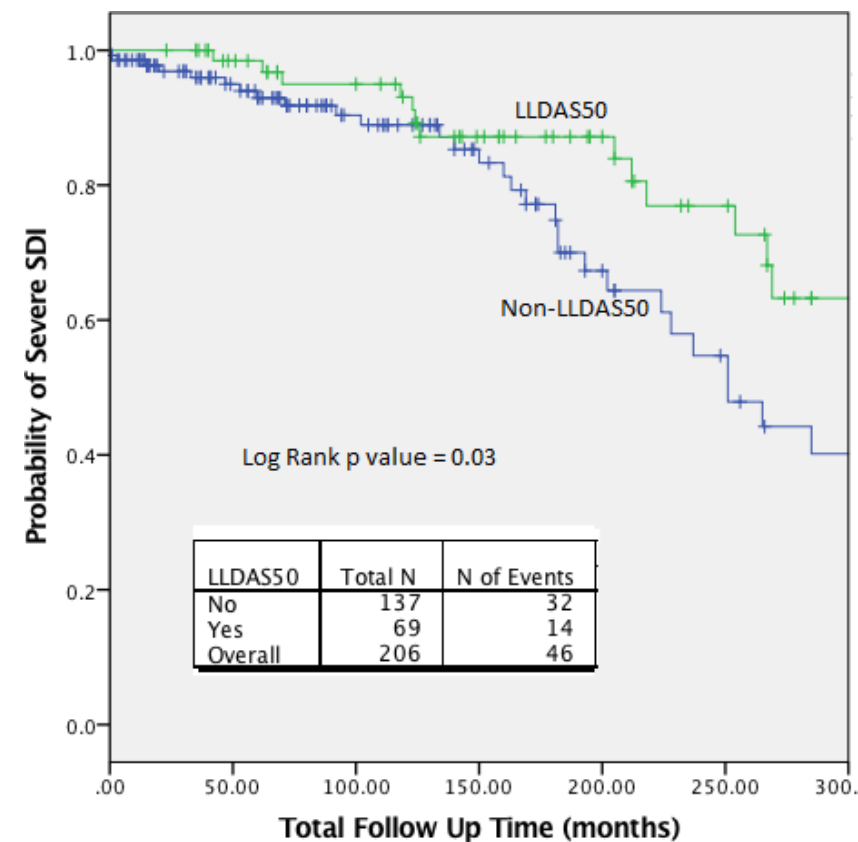


## Baixa atividade de doença LLDAS

## Definitions of Remission in SLE DORIS



HR 0.31; IC 95% 0.16 – 0.62,  $p < 0.01$



\*SDI – Systemic Lupus Erythematosus Damage Index

HR 0.37; IC 95% 0.19 – 0.73,  $p < 0.01$

# Danos Relacionados ao LES

## Dano Relacionado à Mortalidade

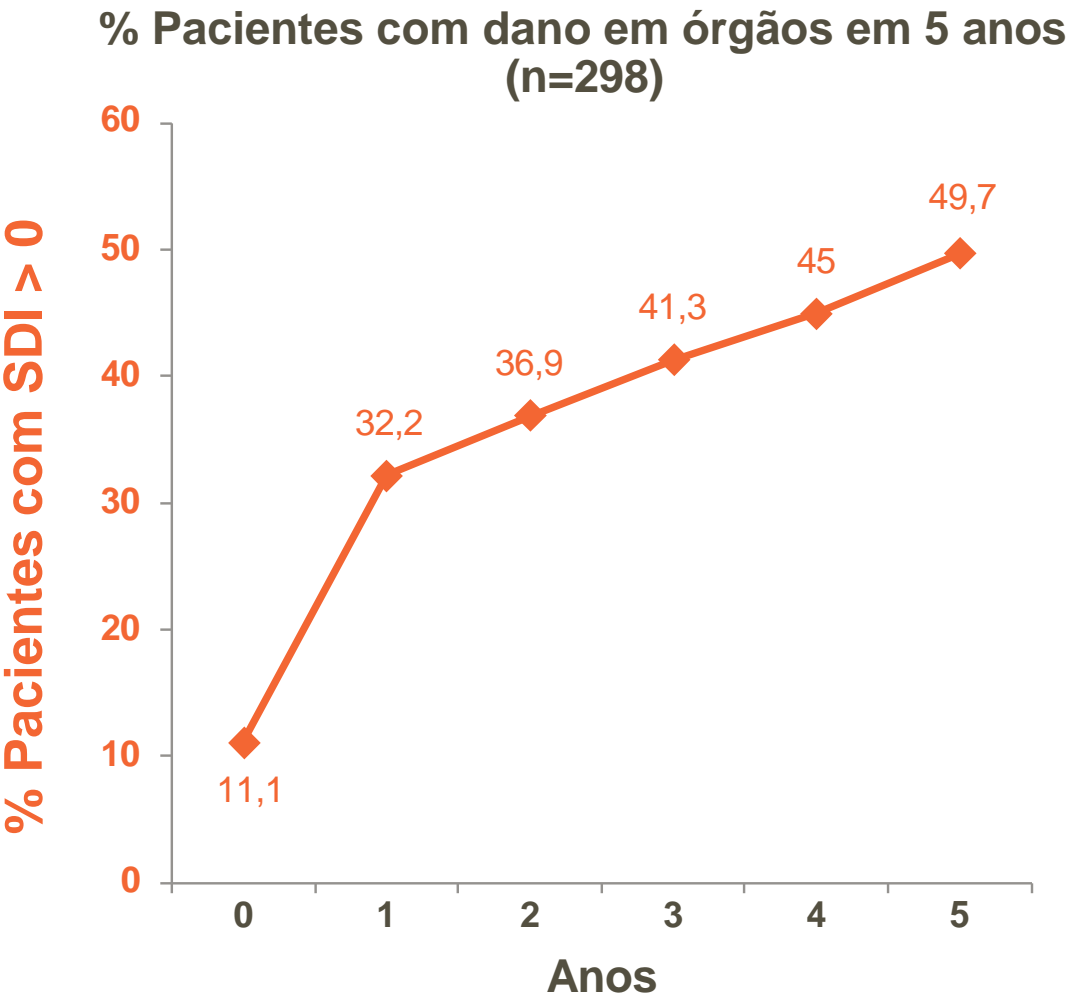
	RR	
Mok et al, 2005	3.65	1.52-8.76
Fernandez et al, 2007	1.20	1.00 – 1.44
Cardoso et al, 2008	1.35	1.16-1.57
Urowitz et al, 2008	1.24	1.14-1.35
Chambers et al, 2009	1.40	1.14-1.72
Jonsen et al, 2011	1.48	1.37-1.60
Gafter-Gvili et al, 2013	1.28	1.08-1.50
Telles et al, 2013	1.40	1.08-1.82
Bruce et al, 2015	1.46	1.18-1.81
Joo et al, 2016	1.20	1.00-1.40
<b>Pooled studies</b>	<b>1.34</b>	<b>1.24-1.44</b>

### Meta-análise 10 estudos

Aumento de **34%** no risco de Óbito para cada ponto adicional no Índice de Dano ( $p<0,001$ )

# Danos Relacionados ao LES

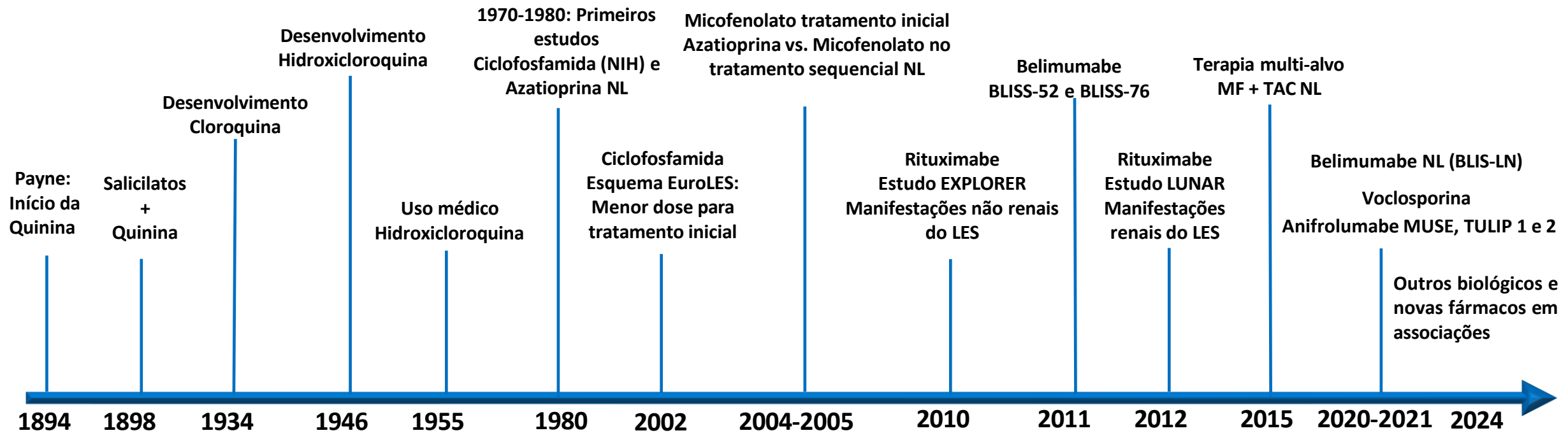
## Maioria dos Danos no LES são relacionados ao Corticoide (CE)



Causa de danos a órgãos		
Tempo	< 1 ano	< 15 anos
Relacionados ao LES	42%	20%
Relacionados ao Corticoide	58%	80%

Estágios tardios do LES:  
CE causa mais danos a órgãos que a própria  
doença

# Tratamento do LES



## Cobertura no tratamento da AR, EpA, Aps e PSo no Brasil

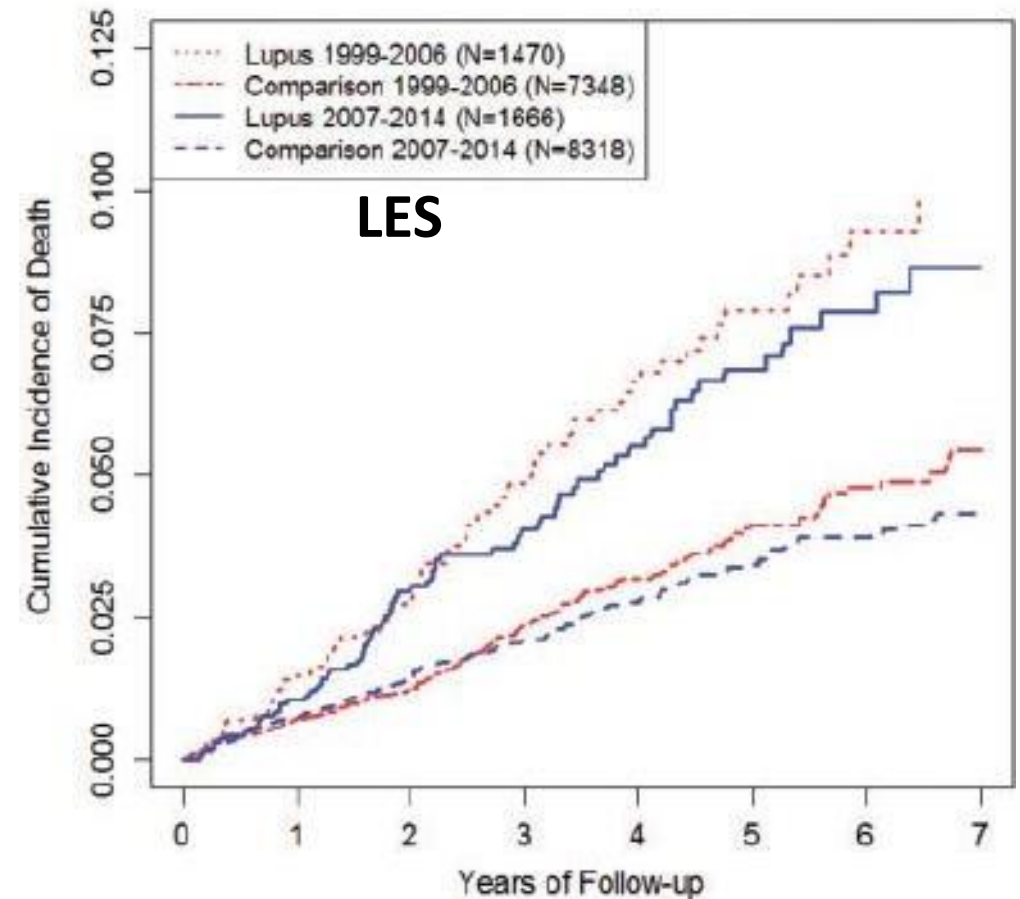
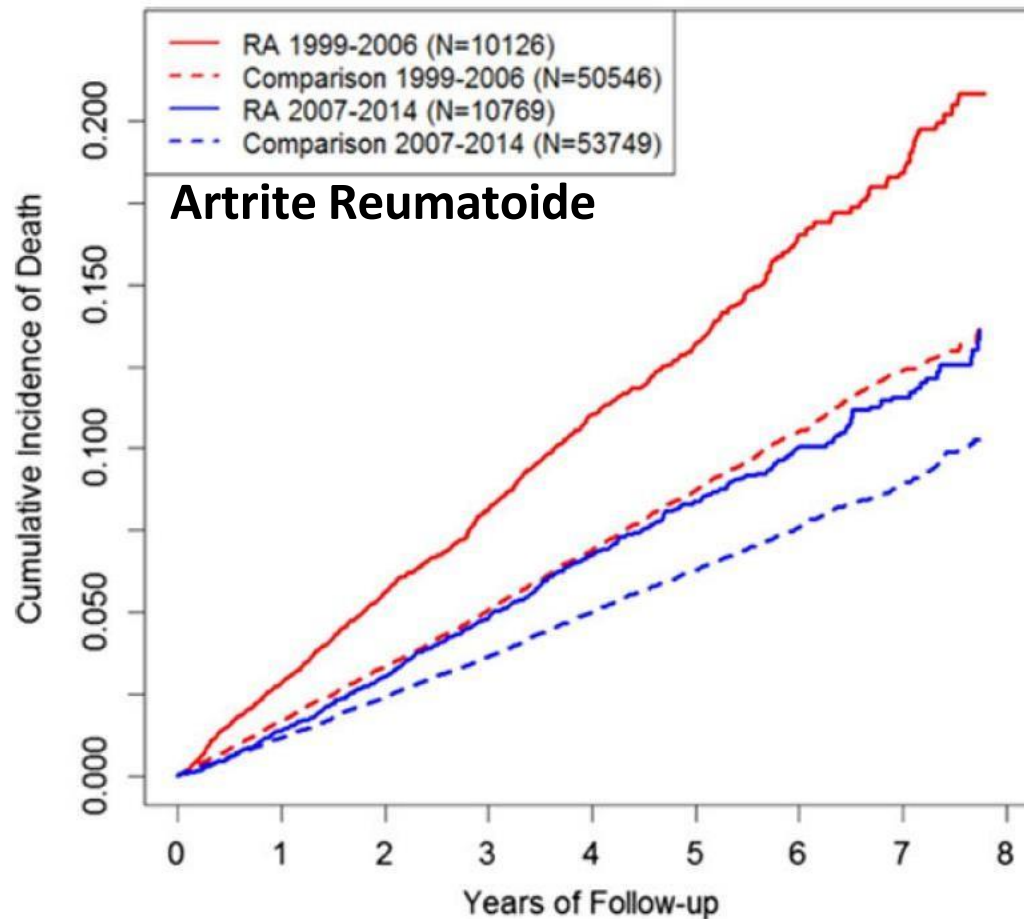
Infliximabe  
Adalimumabe  
Etanercepte  
Cetolizumabe Pegol  
Golimumabe

Rituximabe  
Tocilizumabe  
Abatacept

Secuquinumabe  
Ustequinumabe  
Risanquisumabe  
Ixequizumabe  
Guselcumabe

# Prognóstico

Mortalidade no LES **NÃO** melhorou

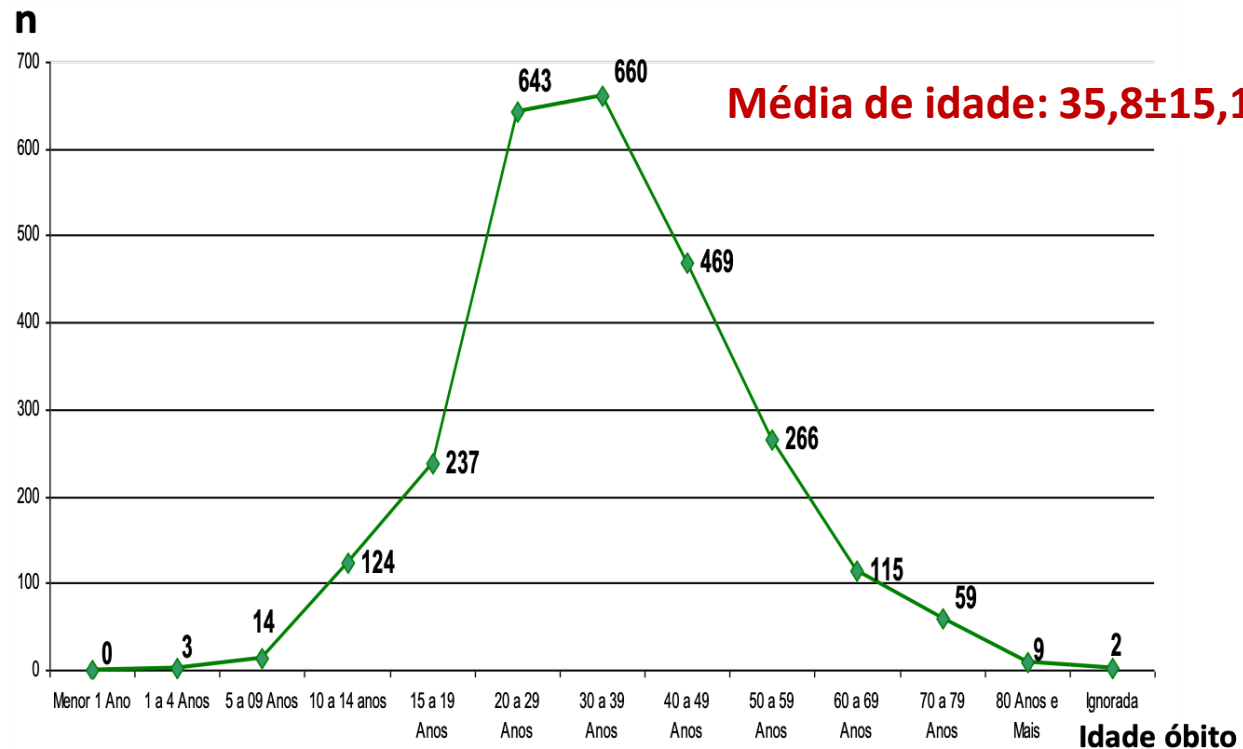




# Prognóstico

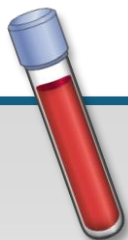
## Análise atestados de óbito 1985-2007

- Insuficiência renal
- Infecções
- Doença cardiovascular (< 50 anos)

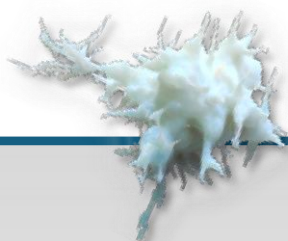


# Descoberta Novos Mecanismos

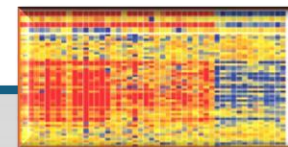
## IFN Tipo I na fisiopatologia de LES



IFN Tipo I no soro e  
tecido de pessoas com  
LES<sup>1-3</sup>



Diferenciação de DC e  
IFN- $\alpha$  na patogênese  
de LES<sup>4</sup>



Suprarregulação de  
transcritos gênicos  
regulados por IFN Tipo I  
no LES<sup>5-8,a</sup>

Anos  
1980

2001

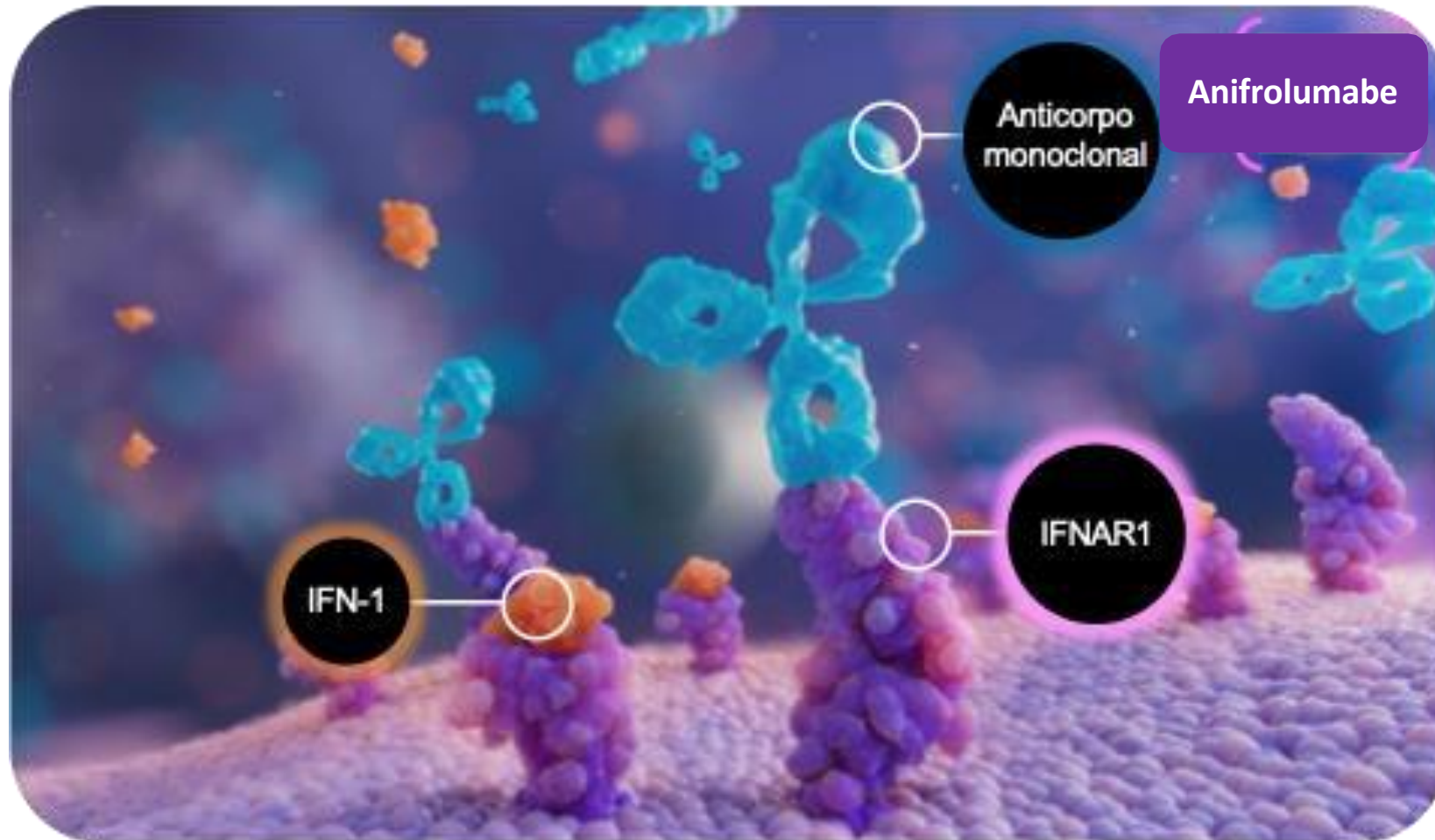
2003

DC = célula dendrítica; IFN = interferon; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

Hooks JJ, et al. *N Engl J Med*. 1979;301(1):5-8. Panem S, et al. *Infect Immun*. 1983;42(1):368-373. Ytterberg SR, Schnitzer TJ. *Arthritis Rheum*. 1982;25(4):401-406. Blanco P, et al. *Science*. 2001;294(5546):1540-1543. Bennett L, et al. *J Exp Med*. 2003;197(6):711-723. Baechler EC, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2610-2615. Crow MK, et al. *Autoimmunity*. 2003;36(8):481-490. Han GM, et al. *Genes Immun*. 2003;4(3):177-186.

# Possibilidade Novas Tecnologias

## Anti-IFN



IFN, interferon; IFN-1, interferon tipo 1; IFNAR1, subunidade 1 do receptor de interferon tipo I.

# Anifrolumabe

## Principais Desfechos

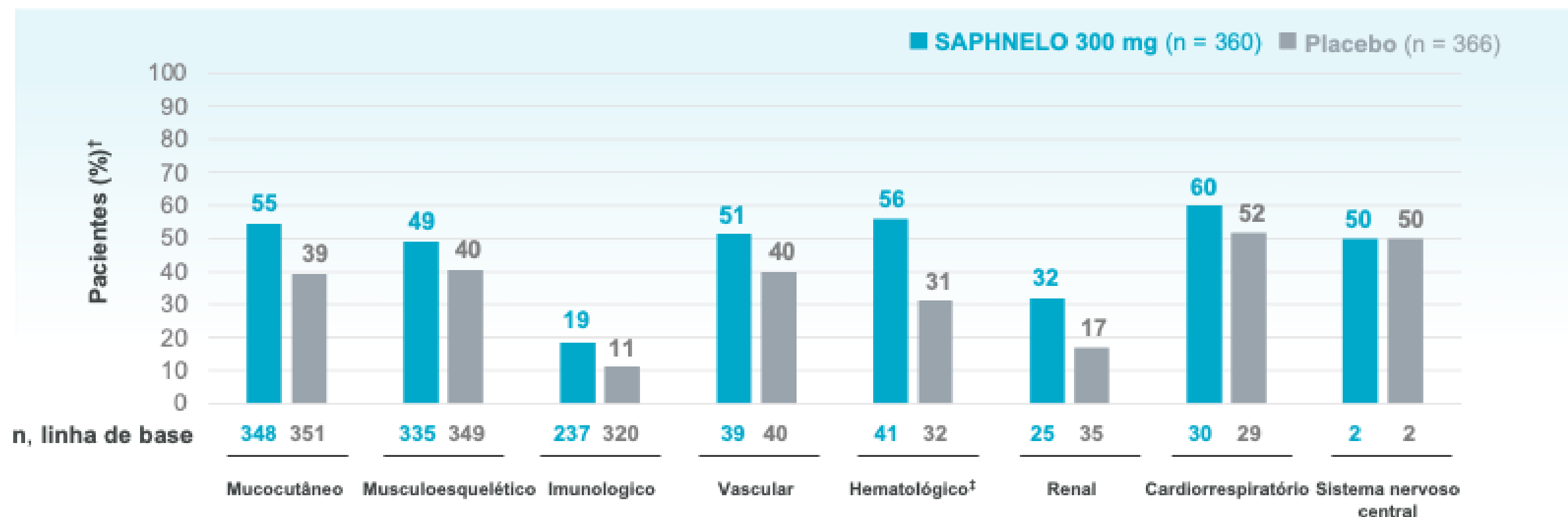


# Anifrolumabe

## Resposta atividade de doença por domínios

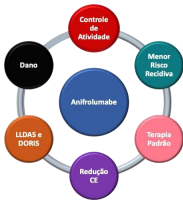


### Respondedores SLEDAI-2K por Domínio de Órgão\*

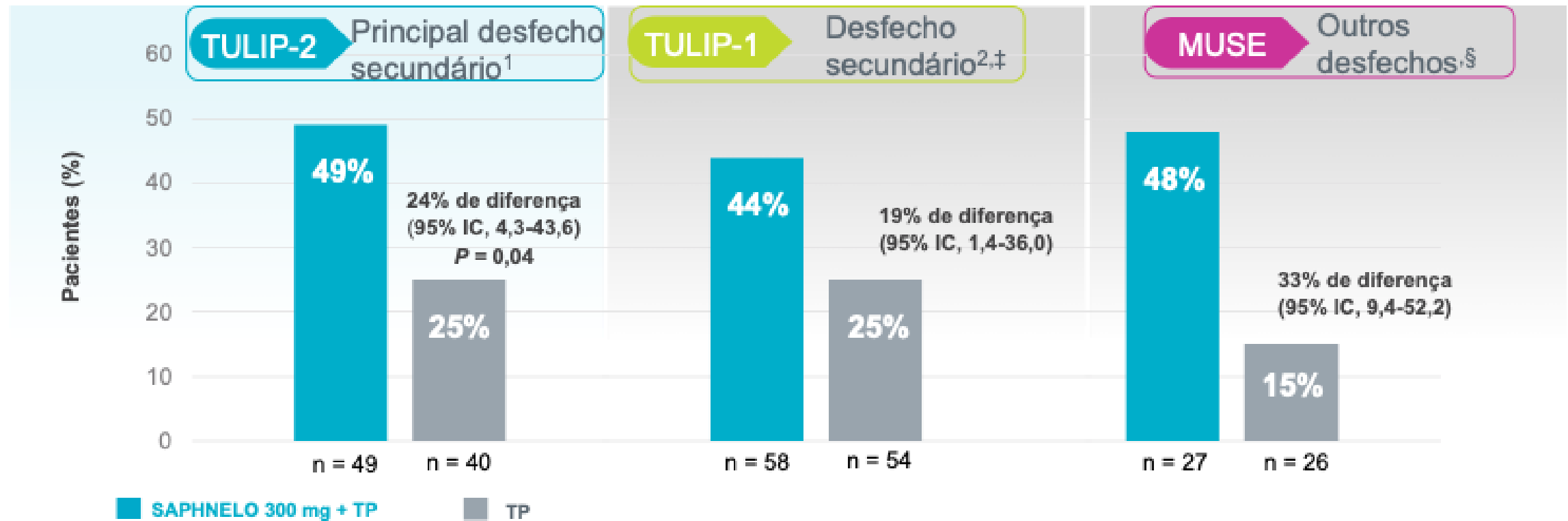


# Anifrolumabe

## Resposta atividade de doença por domínios



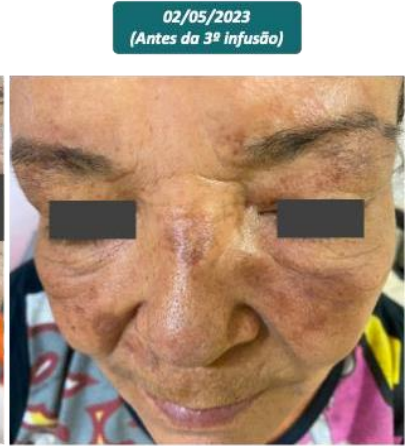
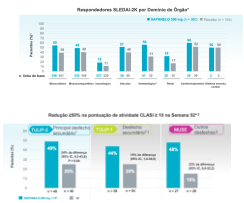
Redução  $\geq 50\%$  na pontuação de atividade CLASI  $\geq 10$  na Semana 52\*,†





# Anifrolumabe

## Resposta atividade de doença por domínios



02/2023  
VHS: 63 mm e PCR: 3,1 mg/L (até 1 mg/L)

28/04/2023  
VHS: 43 mm PCR: 1,1 mg/L (até 1 mg/L)

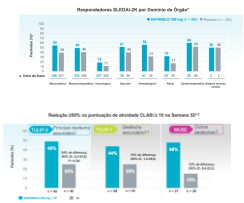
12/07/2023  
(Antes da 5ª Infusão)

Anifrolumabe 300mg  
AZA 150 mg/d  
Sem Prednisona

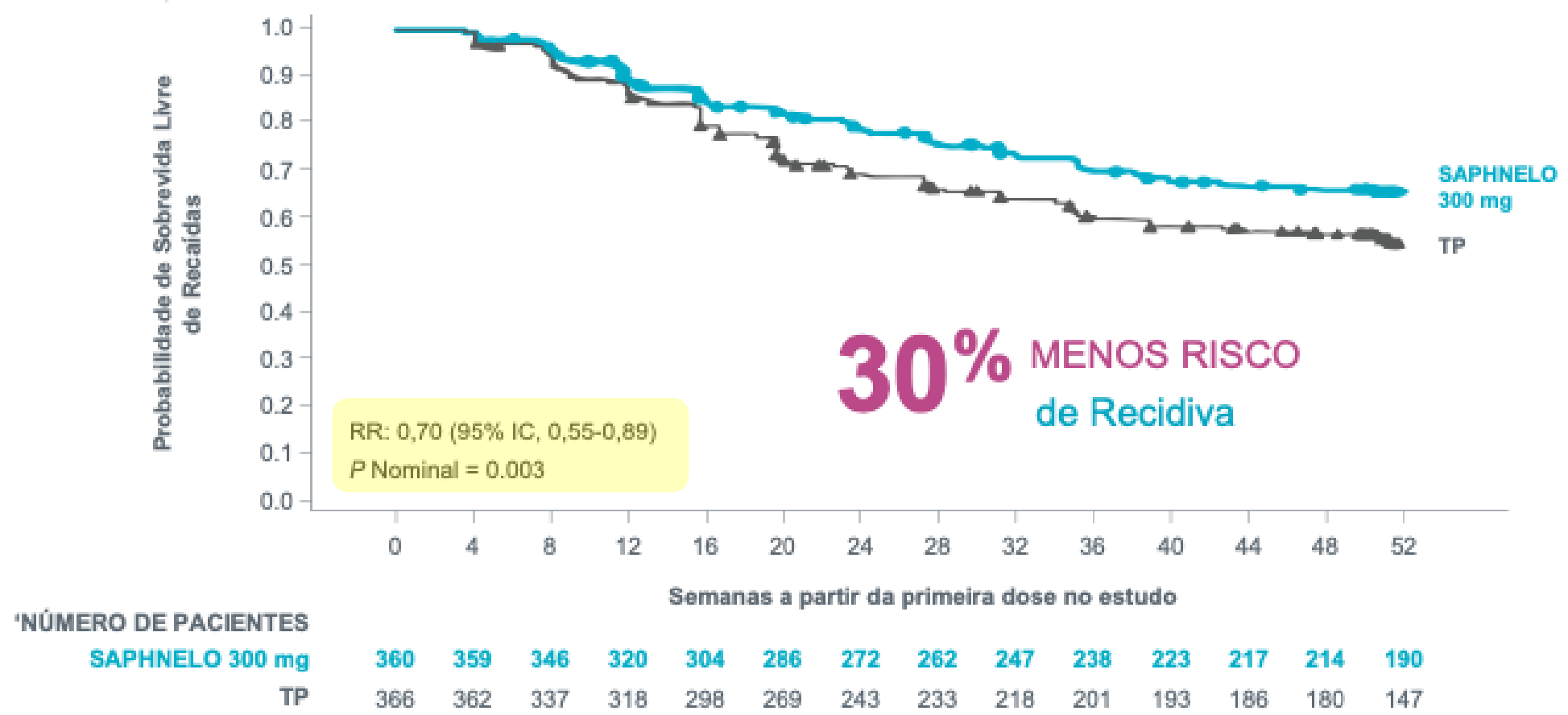


# Anifrolumabe

## Diminuição Risco Recidiva



### MENOR RISCO DE RECIDIVA



Morand EF, et al. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221. Furie RA, et al. Lancet Rheumatol. 2019;1(4):e208-e219. Tanaka Y, et al. Mod Rheumatol. 2021;31(1):1-12. Morand EF, et al. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221. Furie R, et al. Arthritis Rheumatol. 2017;69(2):376-386.

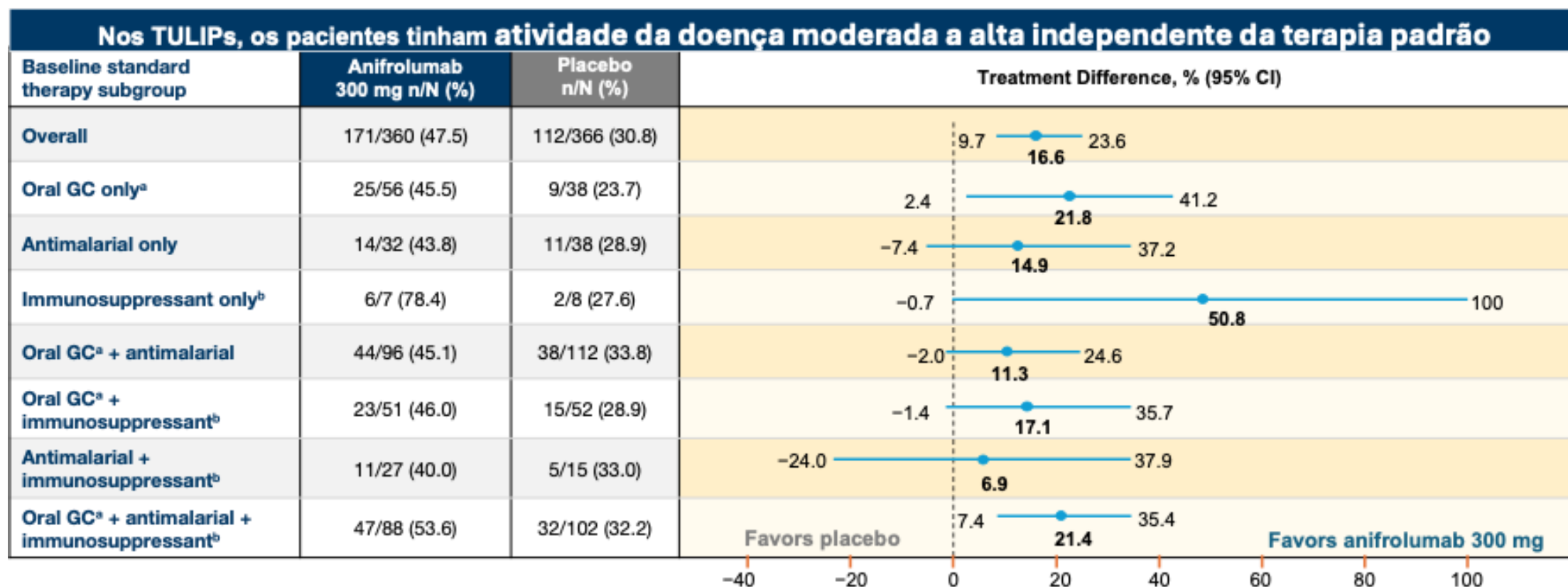


# Anifrolumabe

## Associação à Terapia Padrão e Segurança

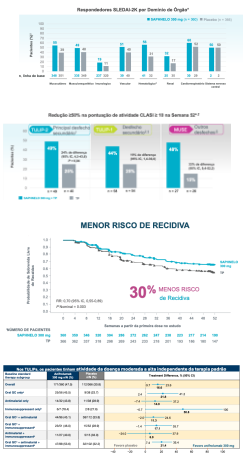


Respostas ao tratamento ao anifrolumabe de acordo com a terapia padrão associada

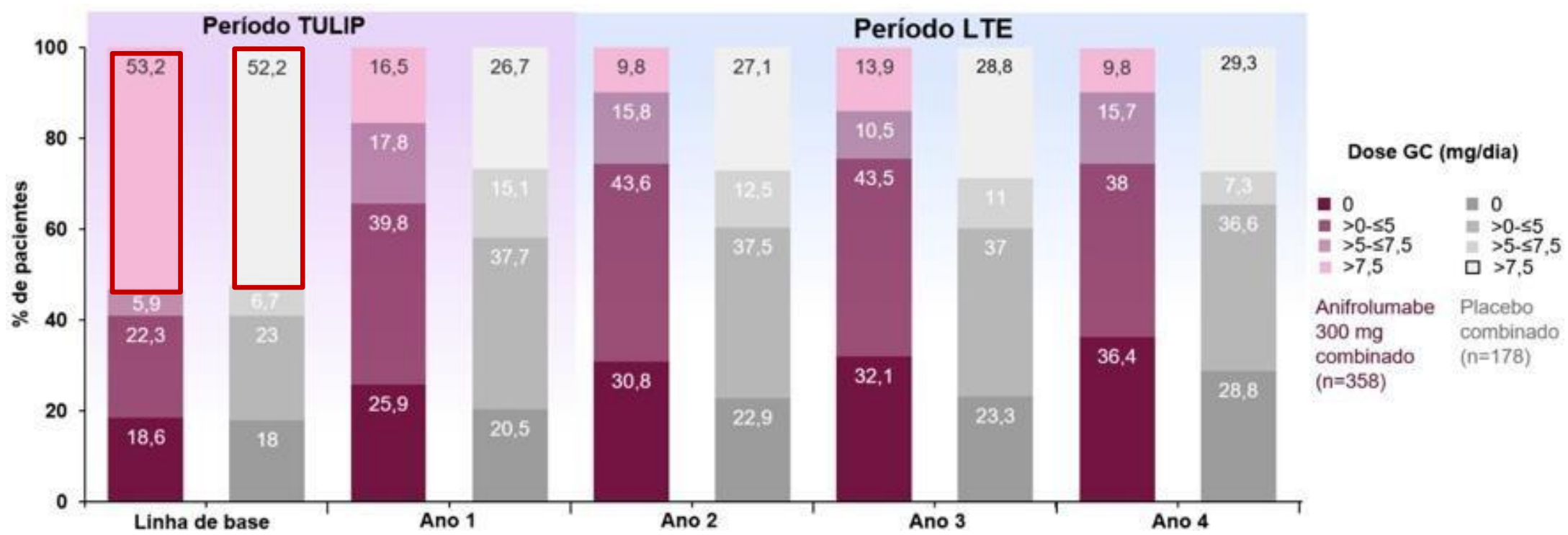


# Anifrolumabe

## Diminuição da dose e uso dos CE

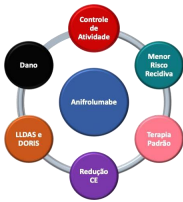


Após 4 anos: 9,8% Anifrolumabe CE > 7,5 mg *versus* 29,3% no placebo

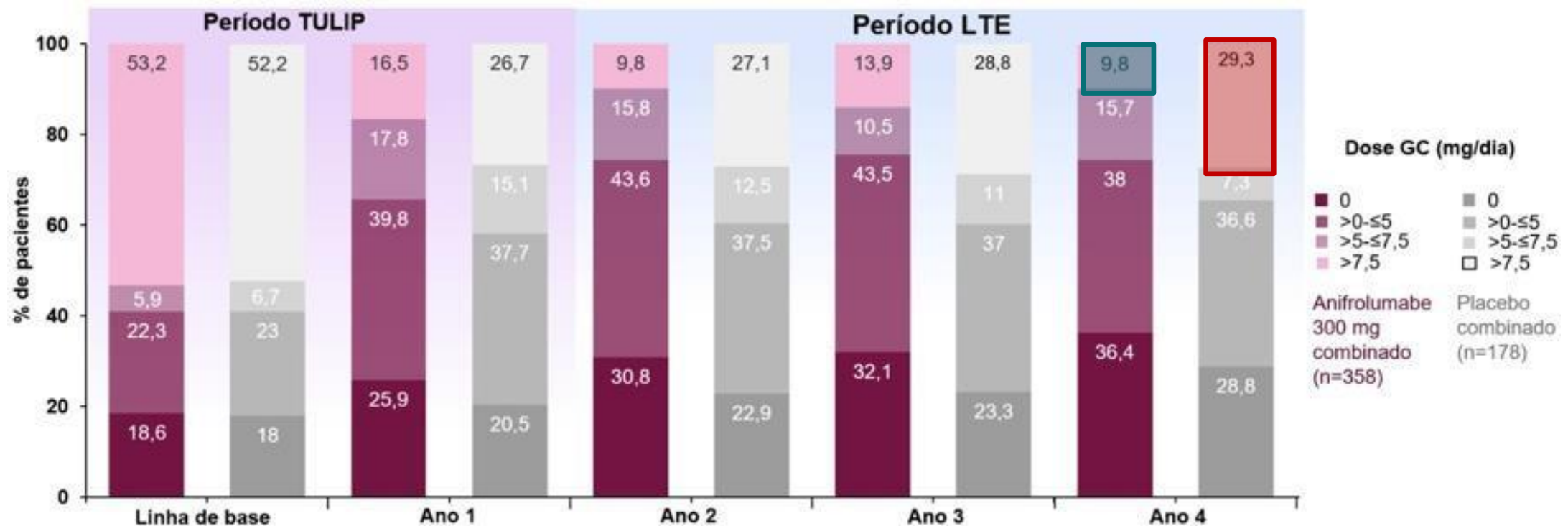


# Anifrolumabe

## Diminuição da dose e uso dos CE

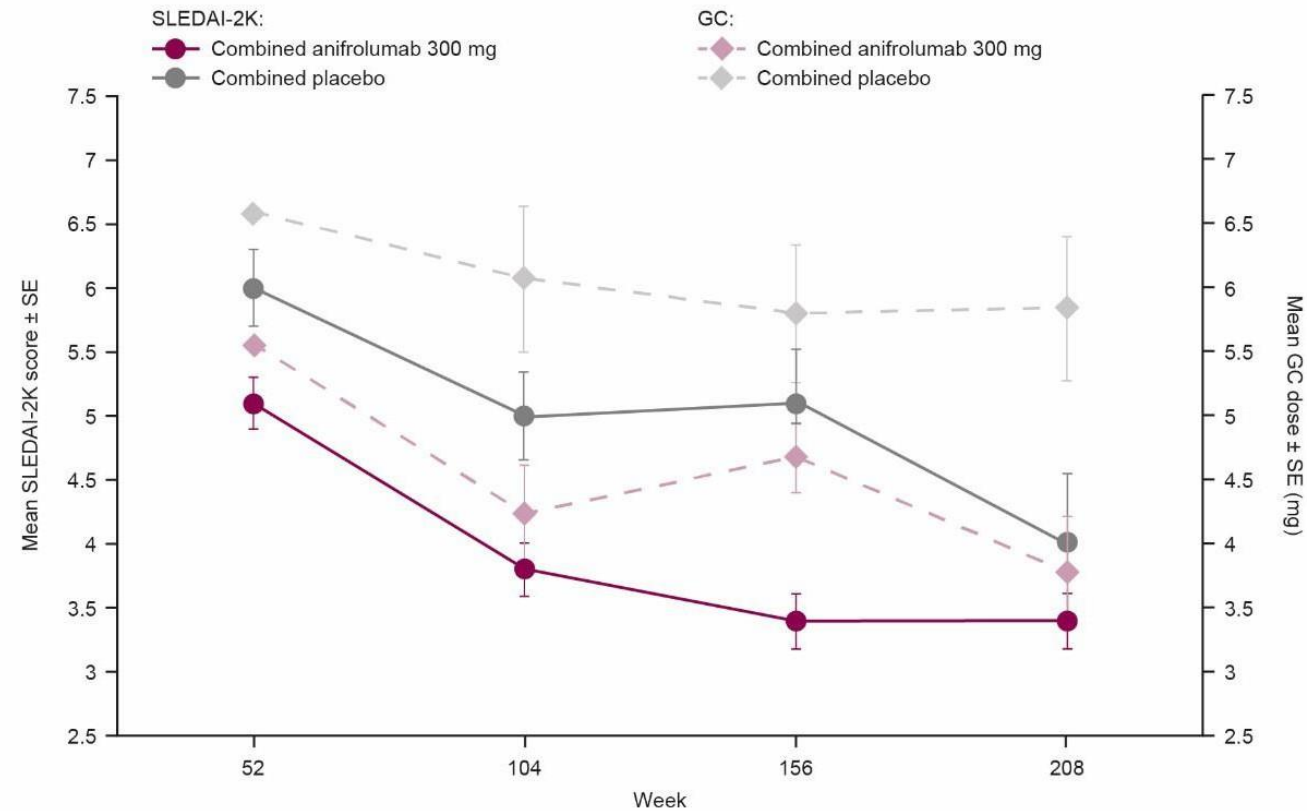
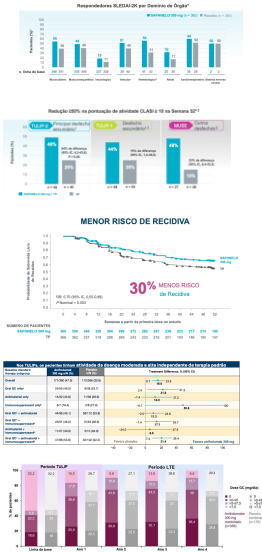
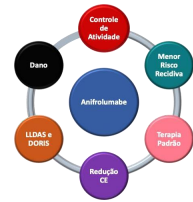


Após 4 anos: 9,8% Anifrolumabe CE > 7,5 mg *versus* 29,3% no placebo



# Anifrolumabe

## Diminuição da dose e uso dos CE e SLEDAI 2K



Number of patients at risk:

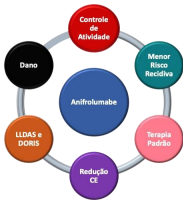
GC:				
Combined anifrolumab 300 mg	309	234	209	121
Combined placebo	146	96	73	41

SLEDAI-2K:

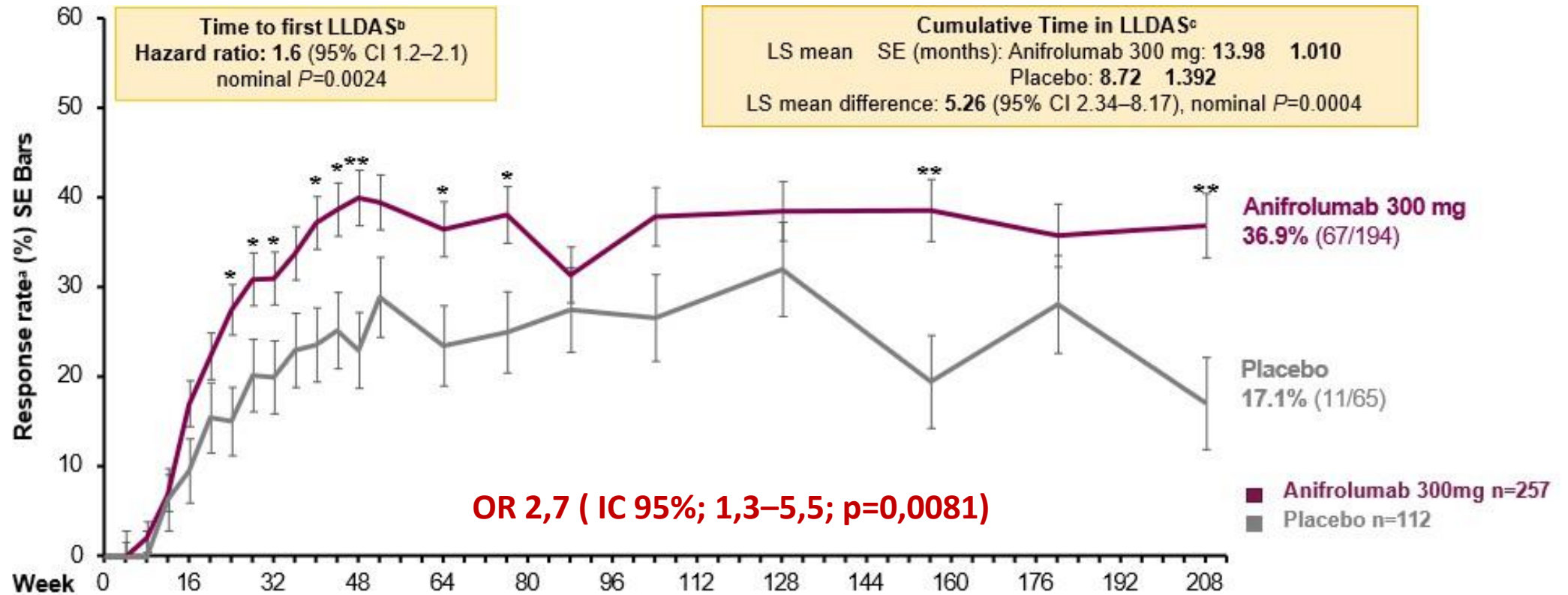
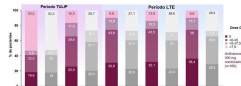
Combined anifrolumab 300 mg	293	198	173	140
Combined placebo	145	85	55	44

# Anifrolumabe

## Anifrolumabe: baixa atividade de doença



Parâmetro	Anifrolumabe 300 mg	Placebo	P-valor
Resposta a 16 semanas	36.9%	17.1%	< 0.001
Redução de atividade de doença (DAS28)	1.6	1.2	< 0.001
Tempo até o primeiro LLDAS	13.98 meses	8.72 meses	< 0.001
Tempo cumulativo em LLDAS	13.98 meses	8.72 meses	< 0.001



For the 4-year TULIP+LTE period, LLDAS was attained earlier, and more cumulative time was spent in LLDAS among patients treated with anifrolumab compared with placebo



# Anifrolumabe

## Anifrolumabe: Remissão

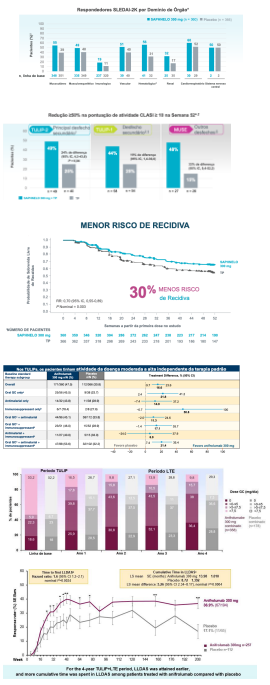
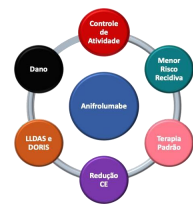
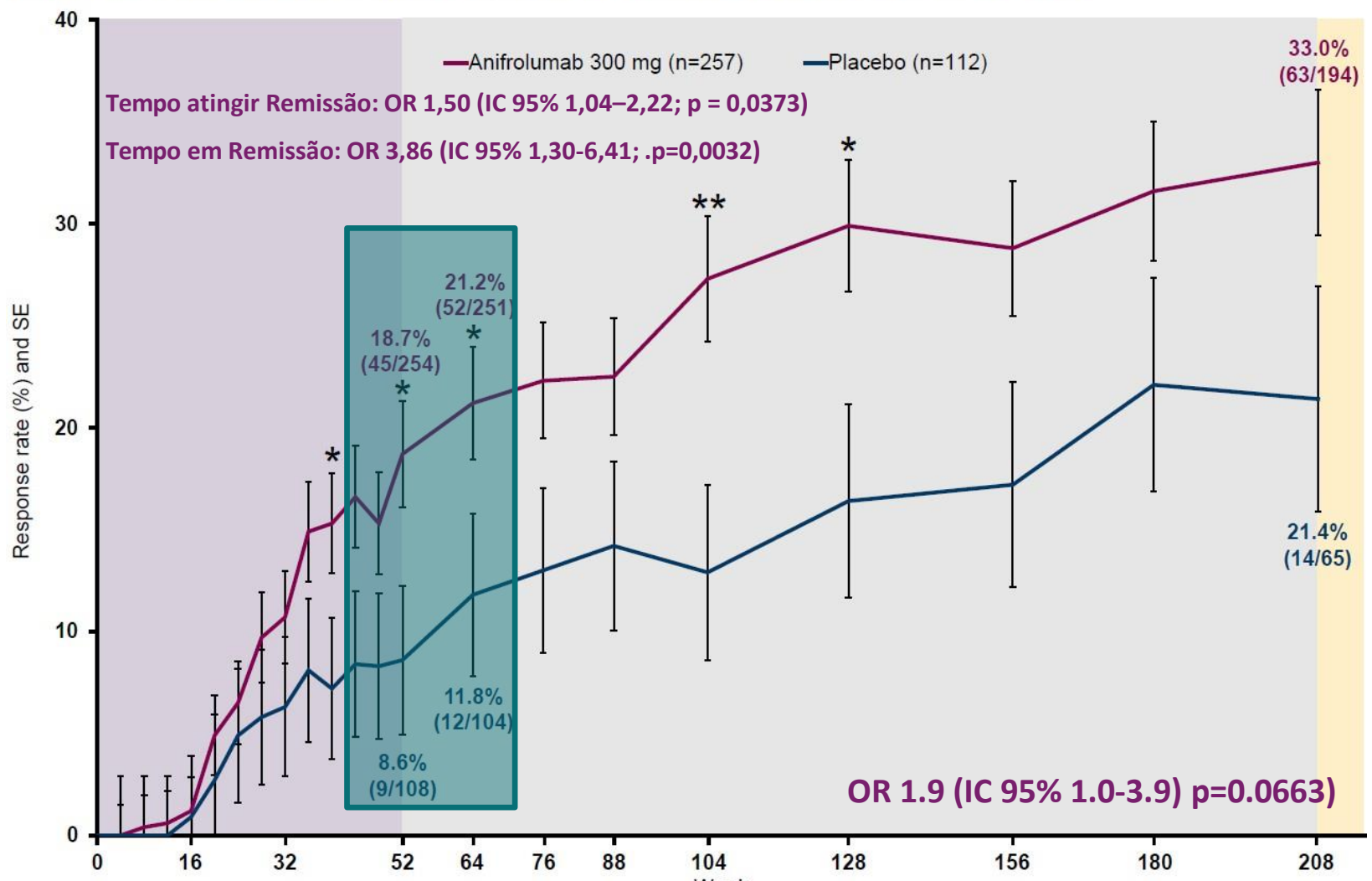
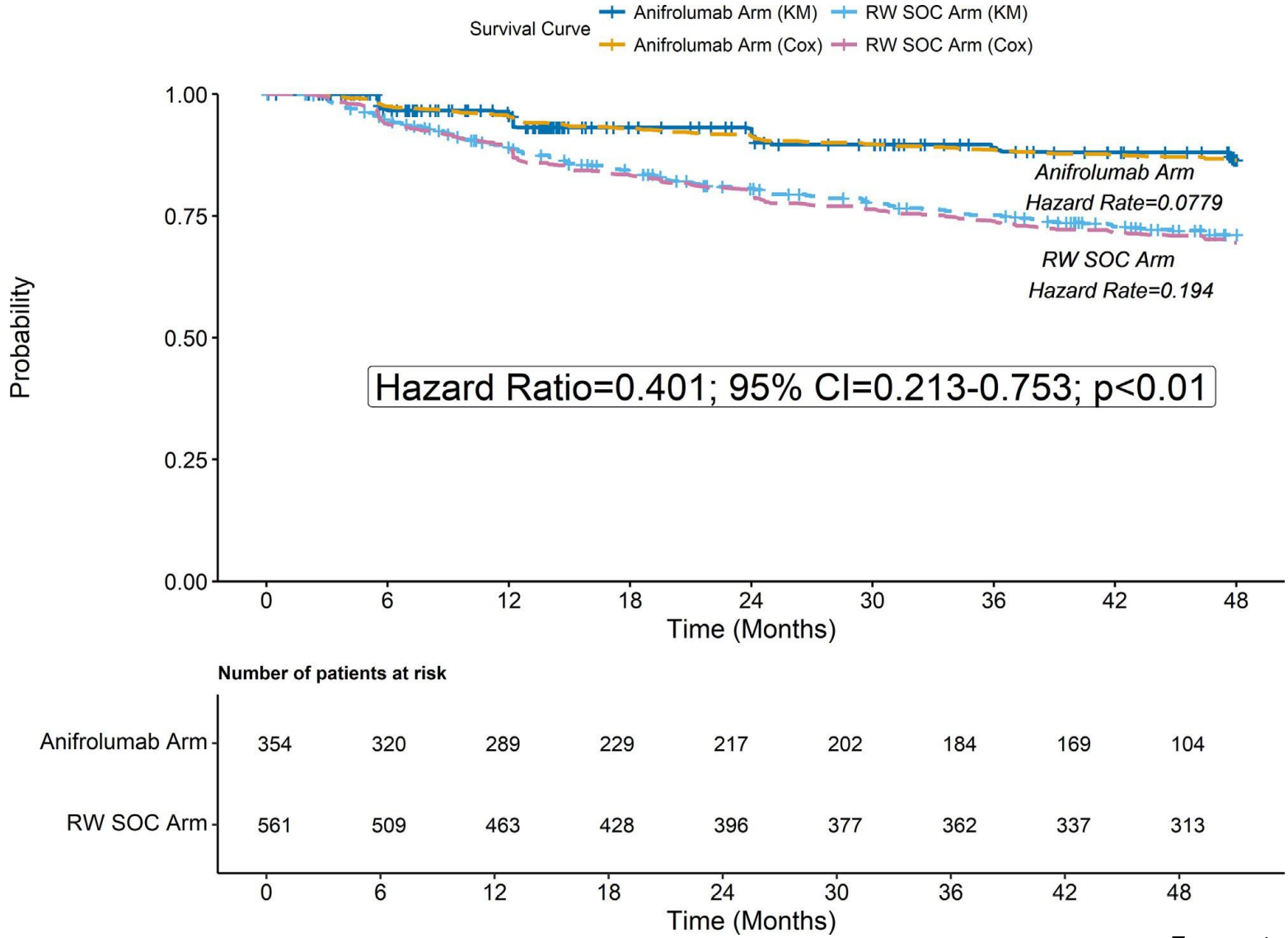
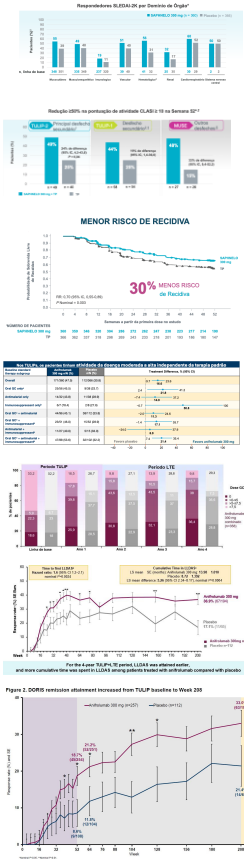
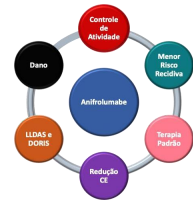


Figure 2. DORIS remission attainment increased from TULIP baseline to Week 208

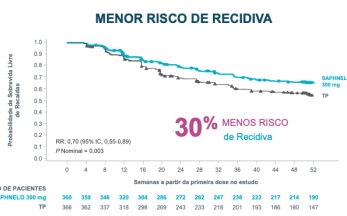
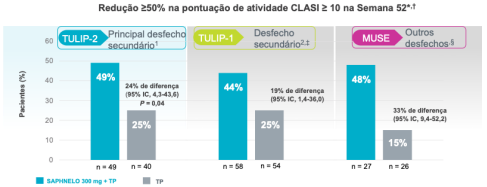
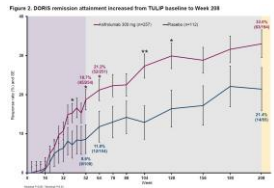
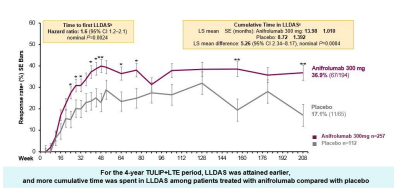
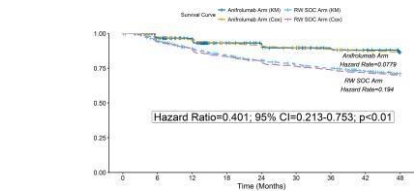
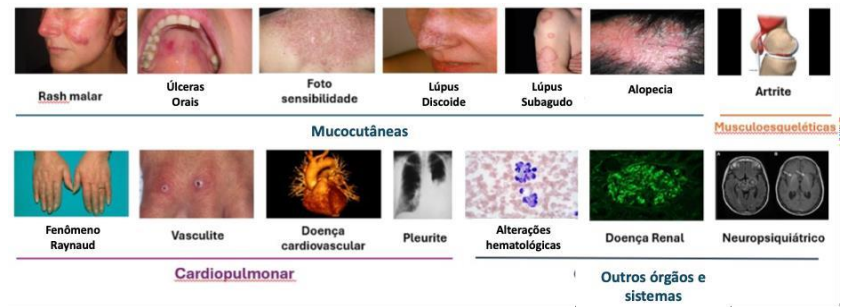


# Anifrolumabe

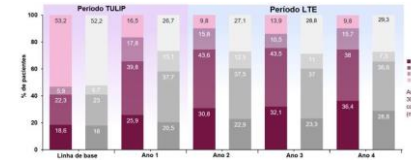
Dano: grupo anifrolumabe 59,9% menos chance aumento escore de dano



# Anifrolumabe



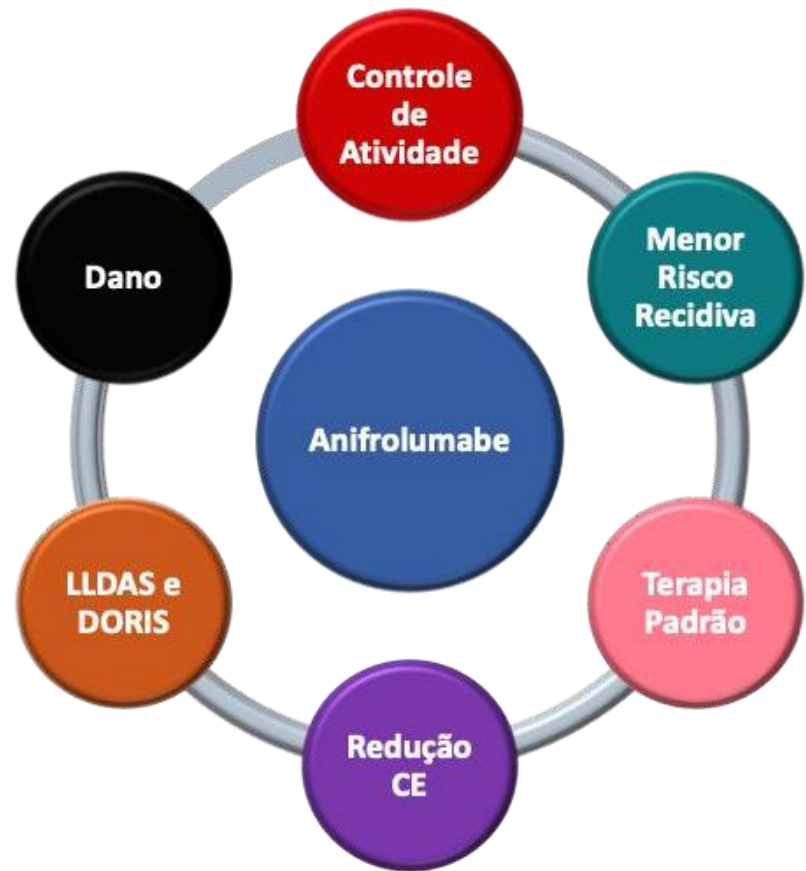
Nos TULIP, os pacientes tinham atividade da doença moderada a alta independente da terapia padrão				
Baseline (standard error)	Anifrolumabe 300 mg (n=172)	Placebo (n=172)	Treatment Difference, % (95% CI)	
Overall	172/172 (100%)	112/172 (65%)	35.7	33.6
Oral GC only <sup>1</sup>	25/56 (45%)	9/58 (15%)	30.4	41.2
Anifrolumabe only <sup>2</sup>	14/32 (44%)	11/58 (19%)	25.4	37.2
Immunosuppressant only <sup>3</sup>	6/7 (86%)	1/8 (13%)	75.0	100
Oral GC + anifrolumabe <sup>4</sup>	44/56 (79%)	38/112 (34%)	45.0	24.6
Oral GC + immunosuppressant <sup>5</sup>	23/51 (45%)	16/52 (31%)	14.7	36.7
Oral GC + anifrolumabe + immunosuppressant <sup>6</sup>	11/27 (41%)	5/19 (26%)	15.8	37.9
Oral GC + anifrolumabe + immunosuppressant <sup>7</sup>	47/88 (53%)	32/102 (31%)	22.0	35.4



Manzi S, et al. Poster 1739. Presented at: American College of Rheumatology Annual Meeting (All Virtual); November 3–10, 2021. Kalunian KC, et al. Arthritis Rheumatol. 2023;75(2):253-265. Morand EF, et al. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221. Furie RA, et al. Lancet Rheumatol. 2019;1(4):e208-e219. Tanaka Y, et al. Mod Rheumatol. 2021;31(1):1-12. Morand EF, et al. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221. Furie R, et al. Arthritis Rheumatol. 2017;69(2):376-386. Morand, E. et al. Ann Rheum Dis 000 (2025) 1-12.



# Anifrolumabe



Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico Não-renal <sup>1</sup>								
Condu <sup>tas</sup> Gerais	Leve*		Moderado*		Grave*		Target	
	1ª Linha	2ª Linha	1ª Linha	2ª Linha	1ª Linha	2ª Linha		
	HCQ (todos os pacientes, exceto se contraindicado)							Remissão SLEDAIc = 0 HCQ GC ≤ 5 mg/dia  OU  LLDAS SLEDAI ≤ 4 HCQ GC ≤ 5 mg/dia  Imunossuppressores e imunobiológicos em dose estável e tolerável.
	GC VO/IV (se necessário, uso por curto prazo para controlar doença ativa; ajustar para ≤5 mg/dia o mais rápido possível ou descontinuar se possível)							
	MTX		AZA		MMF			
MMF		MMF		BEL†				
Aderência ao tratamento	ANI†		CNI		CNI			
					CIC			
					RTX			
					RTX			
<div><div></div><div></div><div></div><div></div></div> <div>Classificação A      Classificação B      Classificação C      Classificação D</div>								

Inovação necessária com evidência de segurança, que responde a uma necessidade não atendida em pessoas com LES moderado a grave



# Aspectos Econômicos Anifrolumabe

Tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor



# Conflito de Interesse

**Marcos Vasconcellos**

Gerente de Economia da Saúde e Valor em Acesso

AstraZeneca do Brasil

Instituição	Palestrante	Elaboração de material Técnico-Científico	Apoio Científico para participação em eventos	Funcionário	Advisory Board
AstraZeneca	-	-	-	Sim	-



# Parâmetros para avaliação da evidência econômica

PICOT

População

Pacientes com LES com moderada a alta atividade da doença

Intervenção

Anifrolumabe 300 mg intravenoso a cada 28 dias + terapia padrão

Comparador

Placebo + terapia padrão

Desfechos

**Eficácia:**

-Resposta ao tratamento (BICLA)

-Redução na atividade da doença (LLDAS)

-Redução na atividade cutânea da doença (CLASI)

-Redução no uso de corticosteroides

**Segurança:**

-Eventos adversos sérios

-Análise adicional de eficácia e segurança em pacientes com SLEDAI-2K ≥10

Tipo de Estudo

- Ensaios clínicos randomizados

- Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

Perspectiva

Saúde Suplementar brasileira

População

Pacientes Adultos com LES com Moderada a alta atividade da doença e falha a terapia tripla

Comparador

- Tratamento padrão (hidroxicloroquina + corticoide + imunossupressor )

Desfecho Clínico

- AVG
- AVAQ (Custo por AVAQ)

Desenho do Modelo

Markov (LLDAS, Não LLDAS e Óbito)

Desfechos Econômicos

- RCUI (Razão de custo utilidade incremental)

Custos

- Custo de aquisição de medicamento
- Custo de eventos adversos
- Custo com exacerbações

- Custo com lesões de órgãos-alvo
- Custos associados ao óbito
- Custos de manutenção(consultas, exames)

Sustentabilidade do Sistema

Proposta de DUT

Síntese da Revisão Sistemática

foram incluídos **11 artigos** relatando resultados de ensaios clínicos e **5 revisões** sistemáticas.

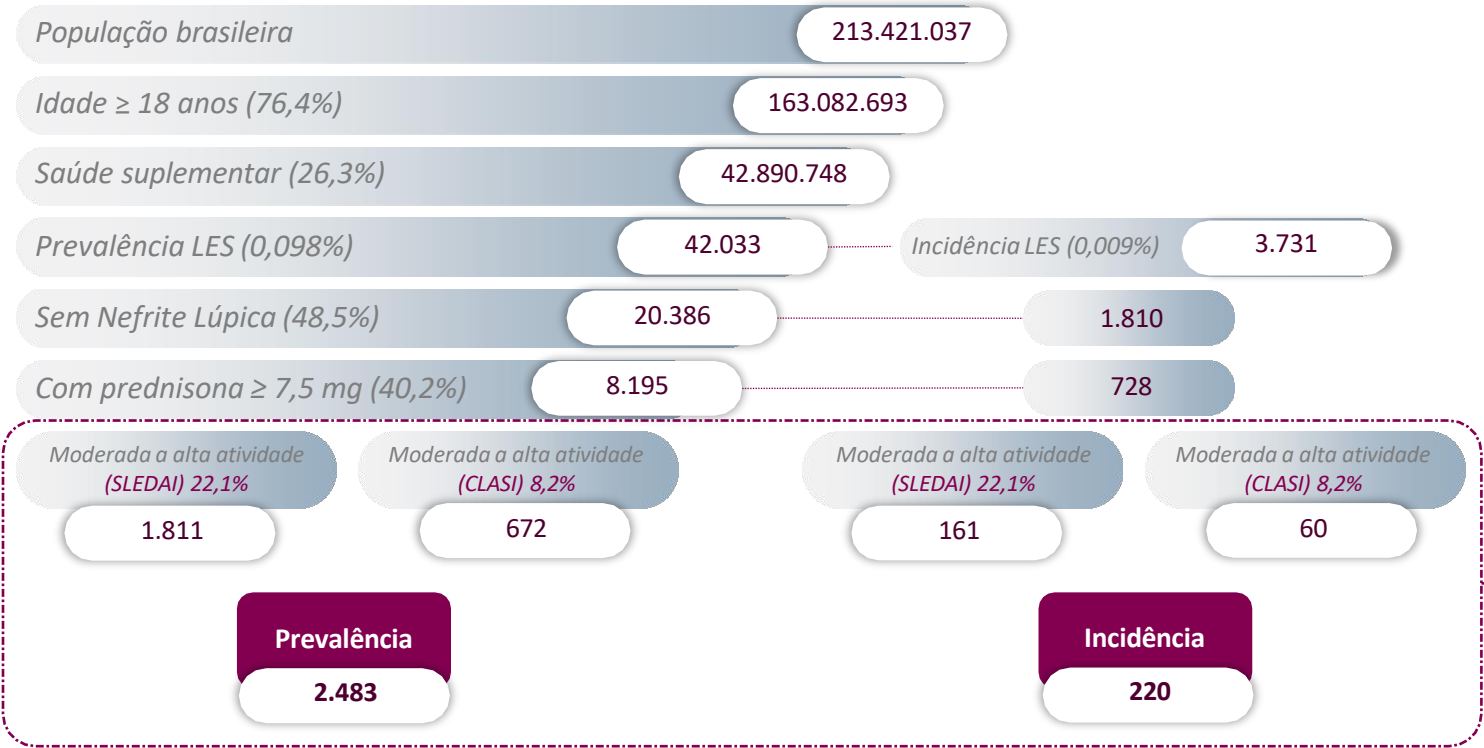
A qualidade metodológica foi alta para todos os desfechos, com exceção de eventos adversos sérios, que apresentou rebaixamento da qualidade de evidência por imprecisão

Desfechos (no seguimento de 52 semanas)	Eventos adversos potenciais (95% CI)	Evento "sério" IC 95%	Nº de participantes (setores)	Qualidade de evidência (GRADE)
Redução na atividade cutânea da doença (CLASI)	OR 2.12 (1.58 a 2.71)	0	254 (3 ECRs)	Alta
Redução na atividade da doença (LLDAS)	OR 2.00 (1.45 a 2.71)	0	927 (3 ECRs)	Alta
Redução no uso de corticosteroides	OR 2.15 (1.49 a 3.10)	0	494 (3 ECRs)	Alta
Redução no uso de corticosteroides - SLEDAI ≥10	OR 2.22 (1.56 a 3.62)	0	277 (2 ECRs)	Alta
Eventos adversos sérios	OR 0.67 (0.46 a 0.97)	0	926 (3 ECRs)	Moderada <sup>a</sup>

a. IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; BICLA: Avaliação Completa do Impacto Baseado no BICLA; CLASI: Índice de Atividade da Doença Cutânea do Lúpus; SLEDAI: Índice de Atividade da Doença do Lúpus; LLDAS: Lupus Low Organ Activity State



# Estimativa População Elegível



## Estimativa de População

Considerando a população com moderada a alta atividade da doença pelas classificações **SLEDAI** e **CLASI**, somando-se a prevalência e incidência do LES a **incorporação de Anifrolumabe é baseada em uma população total elegível de 2.703 pacientes**

## População

Pacientes Adultos com LES com Moderada a alta atividade da doença e falha a terapia tripla

## Proposta de DUT

Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com 18 anos ou mais em uso de terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide (prednisona ≥7,5 mg/dia ou equivalente) + imunossupressor (azatioprina, micofenolato ou metotrexato), com intolerância ou falha após 24 semanas de tratamento, em atividade moderada a grave com um dos seguintes critérios:

- Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico-2K (SLEDAI-2K) ≥10
- Índice de Área e Gravidade da Doença Cutânea do Lúpus (CLASI) ≥10

Após 24 semanas de tratamento com anifrolumabe, para continuar recebendo o medicamento o paciente deverá apresentar resposta ao tratamento em ao menos um dos seguintes critérios: redução no SLEDAI-2K em 4 pontos ou mais, redução maior ou igual a 50% no CLASI em pacientes com CLASI de base maior ou igual a 10 e/ou redução de corticosteroide para < 7,5 mg/dia [prednisona ou equivalente].





# Eficiência Econômica

## Impacto Orçamentário

Impacto Orçamentário em 5 anos **R\$ 197.607.124**

Custo mensal por Beneficiário (1º ano) **R\$ 0,04**

Custo mensal por Beneficiário (5º ano) **R\$ 0,08**

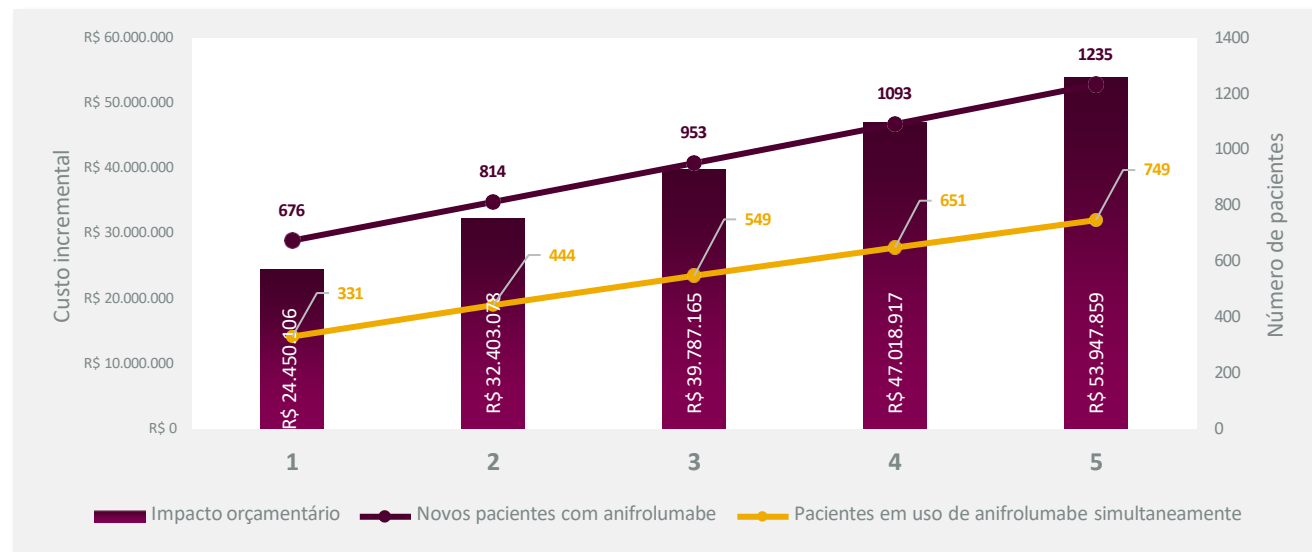
Taxa de incorporação inicial **25%**

Aumento anual da taxa de incorporação **5%**

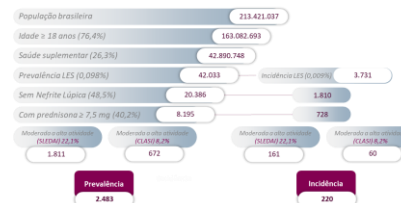
## Impacto Orçamentário

Os critérios de elegibilidade restringem o uso a uma população de maior necessidade — **331 pacientes no primeiro ano e 749 até o quinto ano** devido às regras de descontinuação.

**Parte desse custo é compensada por reduções nas taxas de hospitalizações e danos orgânicos de alto custo, como eventos cardiovasculares.**



## Funil Populacional



Paciente com Anifrolumabe 1º Ano **331**

Paciente com Anifrolumabe 5º Ano **749**

Total pacientes com Anifrolumabe no 5º Ano **1.235**

## Impacto na Gestão em Saúde

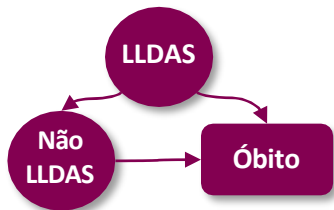
Os cálculos no modelo econômico de impacto orçamentário foram conservadores e não incluíram a referência de custo do imunobiológico utilizado para o tratamento da Nefrite Lúpica, o que reduziria o impacto devido ao maior custo da doença





# Eficiência Econômica

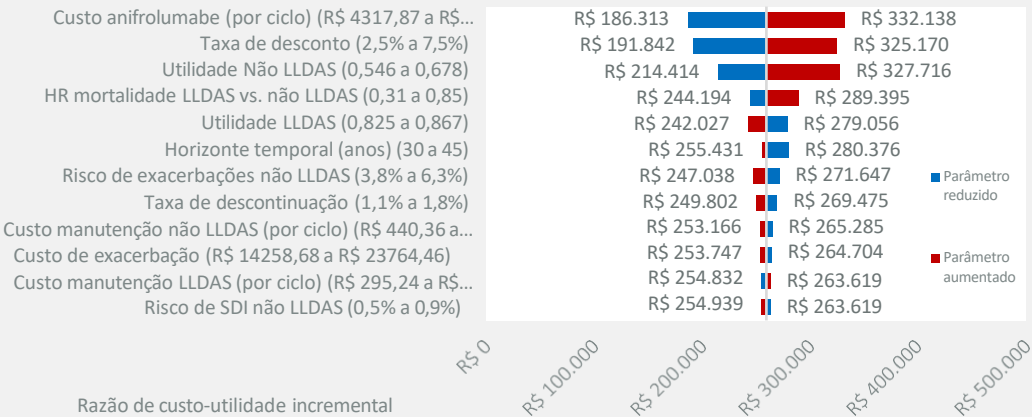
Modelo de Markov



Considerando a complexidade do LES e importância da baixa atividade da doença como alvo terapêutico o desenho do estudo foi pelo Modelo de Markov em LLDAS, Não LLDAS e Óbito

Análise de Sensibilidade Determinística  
RCUI: R\$ 259.225

Gráfico de Tornado: Análise de Custo-Efetividade



## Resultados descontados

Tratamento	Custo	AVAQ	Custo incremental	AVAQ incremental	RCUI (custo/AVAQ)
Tratamento padrão	R\$ 336.447	8,912			
Anifrolumabe	R\$ 381.635	9,086	R\$ 45.188	0,174	R\$ 259.225,47

## RCUI (Razão de custo utilidade incremental)

Anifrolumabe demonstrou incrementar **0,174 anos de vida ajustados por qualidade (AVAQs)** em comparação ao tratamento padrão, com uma Relação de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) de **R\$ 259.225,47 por AVAQ ganho**.

## Painel de Informações do ROL: AES Detalhe (2022-2025)

UAT	Tecnologia	Indicação de uso	Comparador	Resultado
25		Asma grave com inflamação do tipo 2	Cuidados usuais	421.561,00
110		Tratamento crianças dermatite atópica grave	Cuidados usuais	328.218,78
55		Pacientes adultos com dermatite atópica grave que tenham indicação de tratamento sistêmico, que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios: SCORAD superior a 50; EASI superior a 21; DLQI superior a 10.	Cuidados usuais	311.347,00
2		Asma eosinofílica grave	Cuidados usuais	253.518,00
2		Asma eosinofílica grave	Benralizumabe	226.319,00
120		Tratamento adultos com nefrite lúpica ativa em terapia padrão	Tratamento padrão	139.884,83
2		Asma eosinofílica grave	Mepolizumabe	105.902,00
131		Imunoprofilaxia vírus sincicial respiratório (VSR)	Palivizumabe	27.198,00
25		Asma grave com inflamação do tipo 2	Omalizumabe	25.722,00
7		Psoríase em placas moderada a grave, adultos, 2a linha	Etanercepte	9.769,01
7		Psoríase em placas moderada a grave, adultos, 2a linha	Adalimumabe	8.241,16

## RCUI (Razão de custo utilidade incremental)

Precisamos considerar que **0,174 de AVAQ** está relacionado ao critério proposto em DUT. Se considerássemos todos os pacientes sem interrupção chegaríamos em AVAQ de **0,9 por paciente**, o que reforça que para os pacientes que continuam o tratamento alcançam um incremento na qualidade de vida transformador.



# ATS e Recomendações



## ATS Canadá

Recomendado em **Janeiro de 2023**

SLEDAI  $\geq 6$

12 meses para interrupção



## ATS Austrália

Recomendado em **Março de 2024**

SLEDAI  $\geq 10$

Utilizando terapia padrão por 12 semanas



## ATS México\*

Recomendado em **Julho de 2024**

SLEDAI  $\geq 6$



As ATSs internacionais recomendam o reembolso de Anifrolumabe com critérios específicos em cada país o que demonstra a necessidade de uma proposta de DUT correspondente aos guias de tratamento, prática clínica e estruturas do sistema de saúde no Brasil



## Proposta de DUT

Análise Técnica em Abril 2025

SLEDAI  $\geq 10$

ou

CLASI  $\geq 10$

Utilizando terapia padrão por 24 semanas

6 meses para interrupção

Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com 18 anos ou mais em uso de terapia tripla com hidroxiquina + corticosteroide (prednisona  $\geq 7,5$  mg/dia ou equivalente) + imunossupressor (azatioprina, micofenolato ou metotrexato), com intolerância ou falha após 24 semanas de tratamento, em atividade moderada a grave com um dos seguintes critérios:

- Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico-2K (SLEDAI-2K)  $\geq 10$
- Índice de Área e Gravidade da Doença Cutânea do Lúpus (CLASI)  $\geq 10$

Após 24 semanas de tratamento com anifrolumabe, para continuar recebendo o medicamento o paciente deverá apresentar resposta ao tratamento em ao menos um dos seguintes critérios: redução no SLEDAI-2K em 4 pontos ou mais, redução maior ou igual a 50% no CLASI em pacientes com CLASI de base maior ou igual a 10 e/ou redução de corticosteroide para  $< 7,5$  mg/dia [prednisona ou equivalente].



# Conclusão



O LES com média e alta atividade da doença é uma necessidade médica e do paciente não atendida, com alta mortalidade e alto impacto para o sistema de saúde no Brasil



RCUI e IO alinhados ao histórico de aprovações pela ATS em saúde suplementar no Brasil



Proposta de submissão do Anifrolumabe está em conformidade com a prática clínica e desafios do sistema de saúde no Brasil



Proposta de DUT com critérios específicos de utilização e interrupção do tratamento





# Aspectos Econômicos Anifrolumabe

Tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES) com moderada a alta atividade e falha à terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide + imunossupressor





# Anifrolumabe para o tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico

**COSAÚDE – 29 de abril de 2025**

# DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Luiza Leal do Nascimento Costa  
Analista Técnico de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Declaro que meu vínculo empregatício pode ser considerado um potencial conflito de interesses na discussão da incorporação da tecnologia em saúde.





## Proposta de DUT

Cobertura obrigatória do medicamento anifrolumabe para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico positivo para autoanticorpos com 18 anos ou mais em uso de terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide (prednisona  $\geq 7,5$  mg/dia ou equivalente) + imunossupressor (azatioprina, micofenolato ou metotrexato), com intolerância ou falha após 24 semanas de tratamento, em atividade moderada a grave com um dos seguintes critérios:

- Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico-2K (SLEDAI-2K)  $\geq 10$
- Índice de Área e Gravidade da Doença Cutânea do Lúpus (CLASI)  $\geq 10$

Após 24 semanas de tratamento com anifrolumabe, para continuar recebendo o medicamento o paciente deverá apresentar resposta ao tratamento em ao menos um dos seguintes critérios: redução no SLEDAI-2K em 4 pontos ou mais, redução maior ou igual a 50% no CLASI em pacientes com CLASI de base maior ou igual a 10 e/ou redução de corticosteroide para  $< 7,5$  mg/dia [prednisona ou equivalente.

## População TULIP-1 e TULIP-2

- ✓ Pacientes com LES atividade moderada a grave  $\geq 18$  anos
- ✓ SLEDAI  $\geq 6$
- ✓ Tratados com pelo menos um dos tratamentos: prednisona ou equivalente, um antimalárico, azatioprina, mizoribina, micofenolato de mofetila ou ácido micofenólico ou metotrexato

Critérios de tratamento prévios e de atividade da doença diferem entre DUT e população dos estudos

Tabela 8. Acrônimo PICOT utilizado na revisão sistemática

PICOT	Descrição
População	Pacientes com LES com moderada a alta atividade da doença
Intervenção	Anifrolumabe 300 mg intravenoso a cada 28 dias + terapia padrão
Comparador	Placebo + terapia padrão
Desfechos	Eficácia: -Resposta ao tratamento (BICLA) -Redução na atividade da doença (LLDAS) -Redução na atividade cutânea da doença (CLASI) -Redução no uso de corticosteroides Segurança: -Eventos adversos sérios Análise adicional de eficácia e segurança em pacientes com SLEDAI-2K ≥10
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

CLASI: Índice de Área e Gravidade da Doença Cutânea do Lúpus; LES: lúpus eritematoso sistêmico; BICLA: Avaliação de Lúpus Composto baseado no BILAG; SLEDAI-2K: Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico

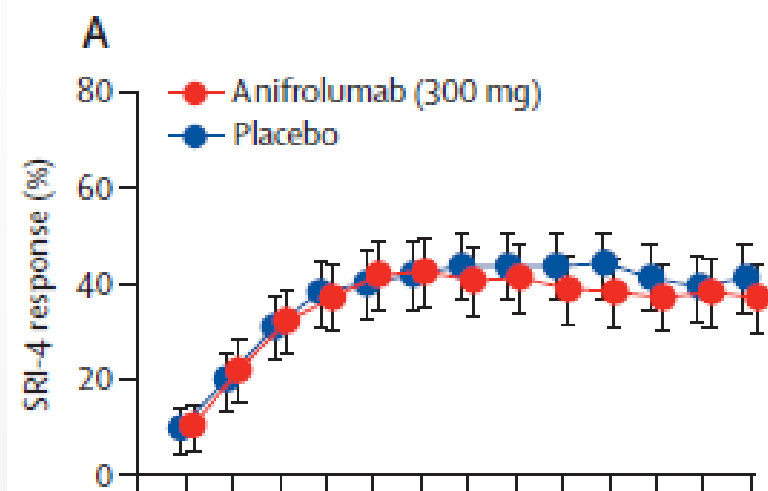
**Pergunta de pesquisa:** O tratamento com anifrolumabe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com LES com moderada a alta atividade?

- ✓ 11 relatos de ECR
- ✓ 5 RS

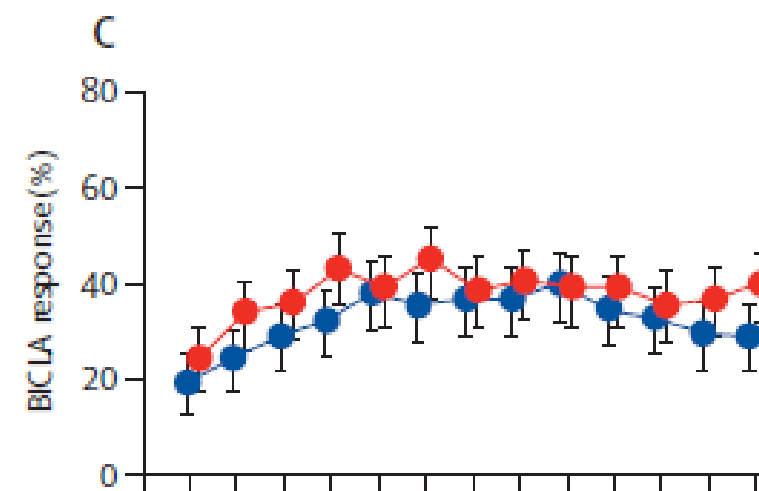
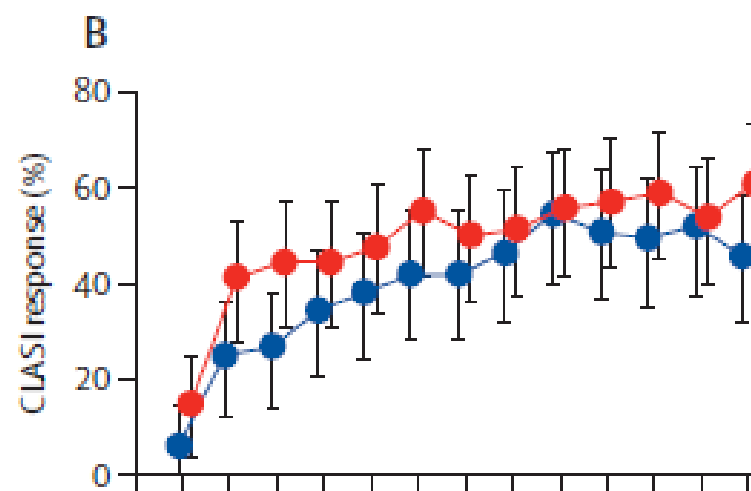
## Furie et al. 2019 – TULIP 1

- Ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
- 52 semanas
- N de pacientes – anifrolumabe 300 mg: 180 pacientes; placebo: 184 pacientes
- Desfecho primário: proporção de pacientes que apresentaram resposta SRI-4
- Desfechos secundários: CLASI, BICLA, SLEDAI-2K, segurança, etc.

## Desfecho primário



## Desfechos secundários



- Desfecho primário **não foi estatisticamente significativo**, resultados similares entre os grupos anifrolumabe (36%; n=65/180) e placebo (40%; n=74/184) após 52 semanas; p-valor = 0,41

# Furie et al. 2019 – TULIP 1

- Nenhum dos desfechos secundários principais apresentados foram estatisticamente significativos
- Os demais desfechos secundários não receberam tratamento estatístico

	Prespecified analysis				Analysis with amended rules for restricted medications			
	Placebo (n=184)	Anifrolumab 300 mg (n=180)	Difference (95% CI)*	Nominal p value†	Placebo (n=184)	Anifrolumab 300 mg (n=180)	Difference (95% CI)*	Nominal p value
<b>Primary outcome</b>								
SRI-4 week 52	74/184 (40%)	65/180 (36%)	-4.2 (-14.2 to 5.8)	0.412	79/184 (43%)	84/180 (47%)	3.9 (-6.3 to 14.1)	0.455
<b>Key secondary outcomes</b>								
SRI-4 week 52 in interferon gene signature test—high patients	59/151 (39%)	53/148 (36%)	-3.4 (-14.4 to 7.6)	0.549	63/151 (42%)	71/148 (48%)	6.4 (-4.8 to 17.7)	0.261
SRI-4 week 24	75/184 (41%)	74/180 (42%)	0.6 (-9.4 to 10.6)	0.905	79/184 (43%)	83/180 (46%)	3.3 (-6.7 to 13.4)	0.515
Sustained oral corticosteroid dose reduction to target at week 52‡	33/102 (32%)	42/103 (41%)	8.9 (-4.1 to 21.9)	0.180	33/102 (32%)	50/103 (49%)	16.7 (3.5 to 29.8)	0.013
≥50% reduction in CLASI activity score from baseline to week 12§	14/54 (25%)	24/58 (42%)	17.0 (-0.3 to 34.3)	0.054	14/54 (25%)	25/58 (44%)	18.7 (1.4 to 36.0)	0.034
Annualised flare rate through week 52¶	0.72	0.60	0.83 (0.60 to 1.14)	0.258	0.72	0.60	0.83 (0.60 to 1.14)	0.258
<b>Supporting disease outcomes</b>								
BICLA response at week 52	49/184 (27%)	67/180 (37%)	10.1 (0.6 to 19.7)	..	54/184 (30%)	83/180 (46%)	16.4 (6.7 to 26.2)	..
SRI-5 week 52	55/184 (30%)	54/179 (30%)	0.0 (-9.5 to 9.6)	..	58/184 (32%)	72/179 (40%)	8.6 (-1.2 to 18.5)	..
SRI-6 week 52	55/184 (30%)	51/179 (29%)	-1.6 (-11.1 to 7.8)	..	58/184 (32%)	69/179 (39%)	7.0 (-2.8 to 16.8)	..
SRI-7 week 52	29/176 (16%)	37/173 (22%)	5.1 (-3.7 to 13.8)	..	31/176 (18%)	50/173 (29%)	11.5 (2.4 to 20.6)	..
SRI-8 week 52	26/174 (15%)	36/173 (21%)	6.1 (-2.5 to 14.7)	..	29/174 (16%)	49/173 (28%)	11.9 (2.9 to 21.0)	..
Physician's global assessment change from baseline to week 52, least squares mean (SE)	n=149; -0.89 (0.052)	n=143; -1.11 (0.053)	-0.22 (-0.36 to -0.08)	..	..	..	..	..
SLEDAI-2K change from baseline to week 52, least squares mean (SE)	n=149; -5.3 (0.33)	n=143; -6.0 (0.34)	-0.7 (-1.6 to 0.2)	..	..	..	..	..
BILAG global score change from baseline to week 52, mean (SD)	n=147; -10.7 (7.72)	n=143; -13.0 (8.01)	..	..	..	..	..	..
≥50% reduction in CLASI activity score from baseline to week 52§	23/54 (43%)	33/58 (57%)	14.2 (-3.7 to 32.2)	..	24/54 (45%)	38/58 (66%)	21.4 (3.7 to 39.1)	..
≥50% reduction in active (swollen and tender) joints at week 52**	22/68 (32%)	33/70 (47%)	14.7 (-1.4 to 30.8)	..	22/68 (32%)	37/70 (53%)	20.7 (4.7 to 36.7)	..
Active joint count (swollen plus tender) change from baseline to week 52, least squares mean (SE)	n=150; -4.8 (0.24)	n=142; -5.2 (0.24)	-0.4 (-1.0 to 0.2)	..	..	..	..	..



## Morand et al. 2020 – TULIP 2

- Ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
- 52 semanas
- N de pacientes – anifrolumabe: 180 pacientes; placebo: 182 pacientes
- O desfecho primário do estudo foi resposta BICLA após emenda do protocolo, antes da retirada do cegamento do estudo TULIP-2 e após a finalização do primeiro ECR (TULIP-1)
- Essa alteração se deu **após a análise dos dados do estudo TULIP-1** confirmar que não havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos para SRI-4

**Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points.**

End Point	Placebo (N=182)*	Anifrolumab, 300 mg (N=180)*	Difference (95% CI)*	Adjusted P Value†
	<i>number/total number (percent)</i>		<i>percentage points</i>	
Primary end point: BICLA response at wk 52‡	57/182 (31.5)	86/180 (47.8)	16.3 (6.3 to 26.3)	0.001
Key secondary end points				
BICLA response at wk 52 in patients with a high type I interferon gene signature	46/151 (30.7)	72/150 (48.0)	17.3 (6.5 to 28.2)	0.002
Glucocorticoid reduction to target dose, sustained from wk 40 to wk 52§	25/83 (30.2)	45/87 (51.5)	21.2 (6.8 to 35.7)	0.01
≥50% Reduction in CLASI activity from baseline to wk 12¶	10/40 (25.0)	24/49 (49.0)	24.0 (4.3 to 43.6)	0.04
≥50% Reduction in both swollen and tender joints from baseline to wk 52	34/90 (37.5)	30/71 (42.2)	4.7 (–10.6 to 20.0)	0.55**
Annualized flare rate through wk 52††	0.64	0.43	0.67 (0.48 to 0.94)‡‡	0.08**

- Desfecho primário (proporção de pacientes respondedores BICLA) com diferença estatisticamente significativa após 52 semanas

## Kalunian et al. 2023 – TULIP-LTE

### *Long term safety and efficacy - 3 anos*

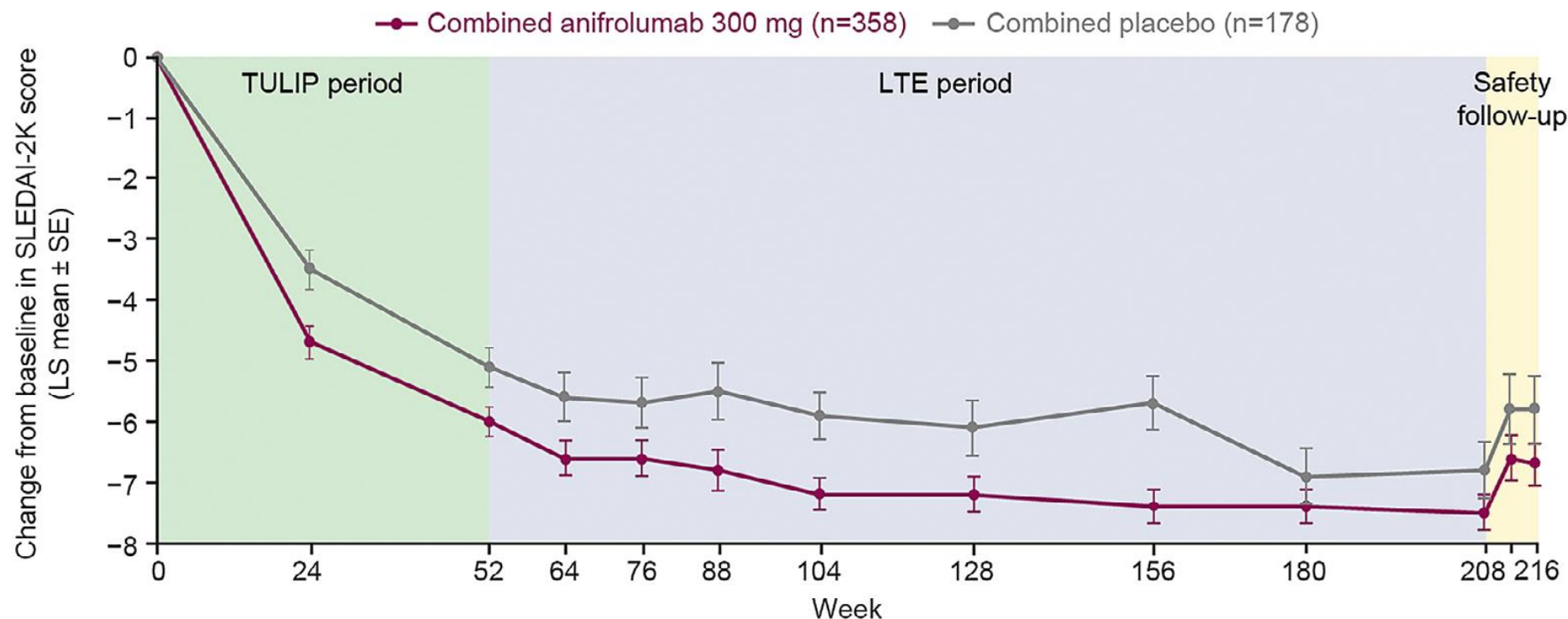
- Incluiu pacientes que concluíram as 52 semanas dos estudos TULIP-1 e TULIP-2
- Desfecho primário do estudo: segurança a longo prazo e tolerabilidade – **sem diferença na frequência de EA e EA graves nos dois grupos**
- Análise exploratória de eficácia: SLEDAI-2K, uso de corticoesteroides

# Kalunian et al. 2023 – Análise agrupada TULIP 1 e 2

## Long-term efficacy - 3 anos

✓ Variação média em relação ao baseline do SLEDAI-2K após 216 semanas

A



Number of patients at risk

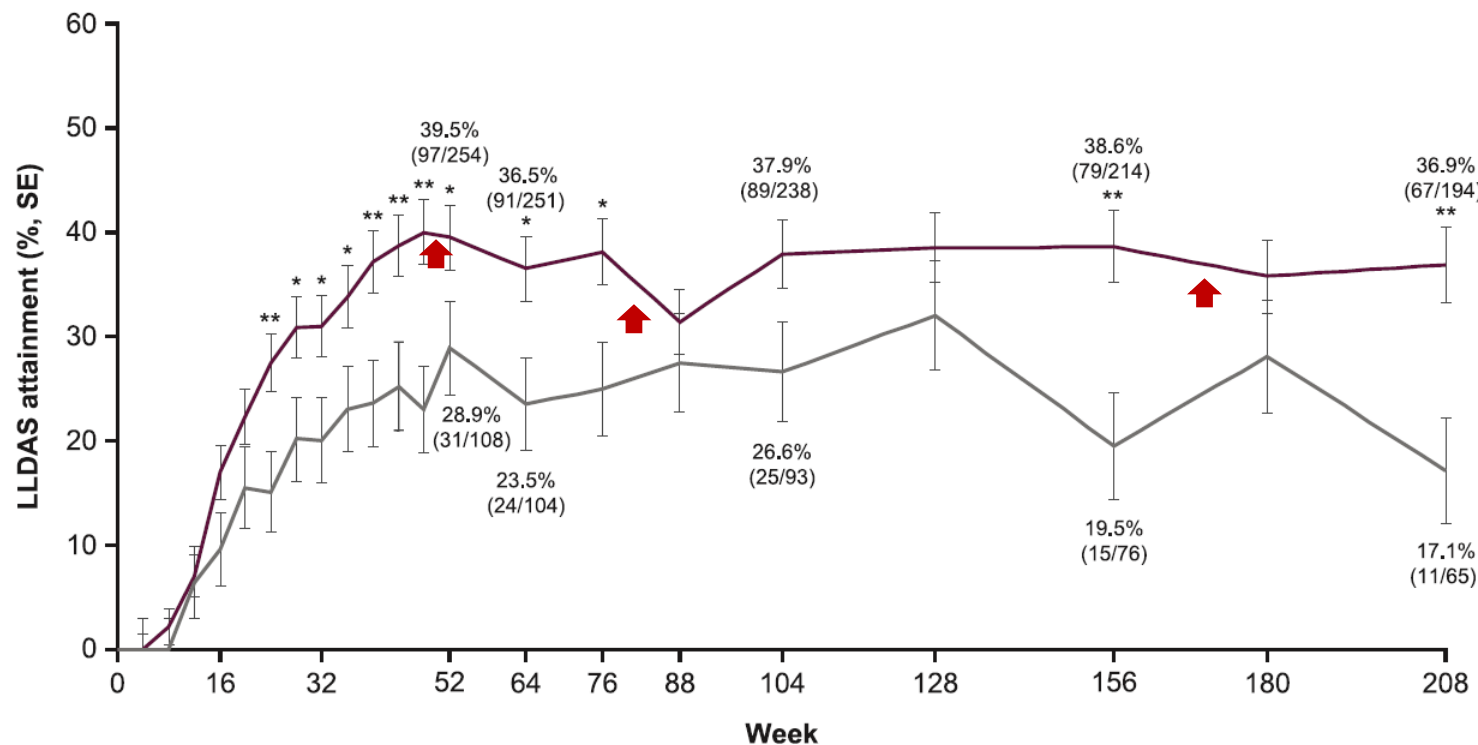
Combined anifrolumab 300 mg	358	325	293	220	210	182	198	187	173	156	140	112	146
Combined placebo	178	165	145	90	85	72	85	72	55	50	44	34	42

Resultado sem tratamento estatístico

# Morand *et al.* 2025- post hoc TULIP LTE - % de pacientes que alcançam LLDAS

E.F. Morand *et al.*

Ann Rheum Dis 00 (2025) 1–12



Total patients at timepoint, n

Anifrolumab 300 mg (n = 257)	257	257	254	251	249	245	238	227	214	205	194
Placebo (n = 112)	112	112	108	104	102	99	93	83	76	73	65

— Anifrolumab 300 mg (n = 257) — Placebo (n = 112)

**Limitações:** análise post hoc, utilização de índices compostos para avaliação do desfecho (diferente dos estudos primários)

**Semana 52:** observa-se uma **redução da % de pacientes que atingem o LLDAS** no braço anifrolumabe.

Devido a **não** obtenção de uma **pontuação SLEDAI-2K  $\leq 4$** , de uma dosagem de glicocorticoide  $\leq 7,5$  mg/d e do critério de nenhuma nova atividade da doença SLEDAI-2K.

**Semanas 88, 104, 128 e 180:** **não há diferença estatisticamente** significativa entre os grupos.





# Linha do tempo dos estudos TULIP



## AVALIAÇÃO ECONÔMICA

- **Tipo de análise:** custo-utilidade
- **Modelo:** semi-markov
- **Fontes:** Estudo TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE
- **População-alvo:** Pacientes com LES com moderada a alta atividade da doença (SLEDAI  $\geq 10$ )
- **Intervenção:** Anifrolumabe 300 mg.
- **Comparador:** Terapia padrão.
- **Efetividade:** LLDAS – baixa atividade da doença
- **Horizonte temporal:** 40 anos.

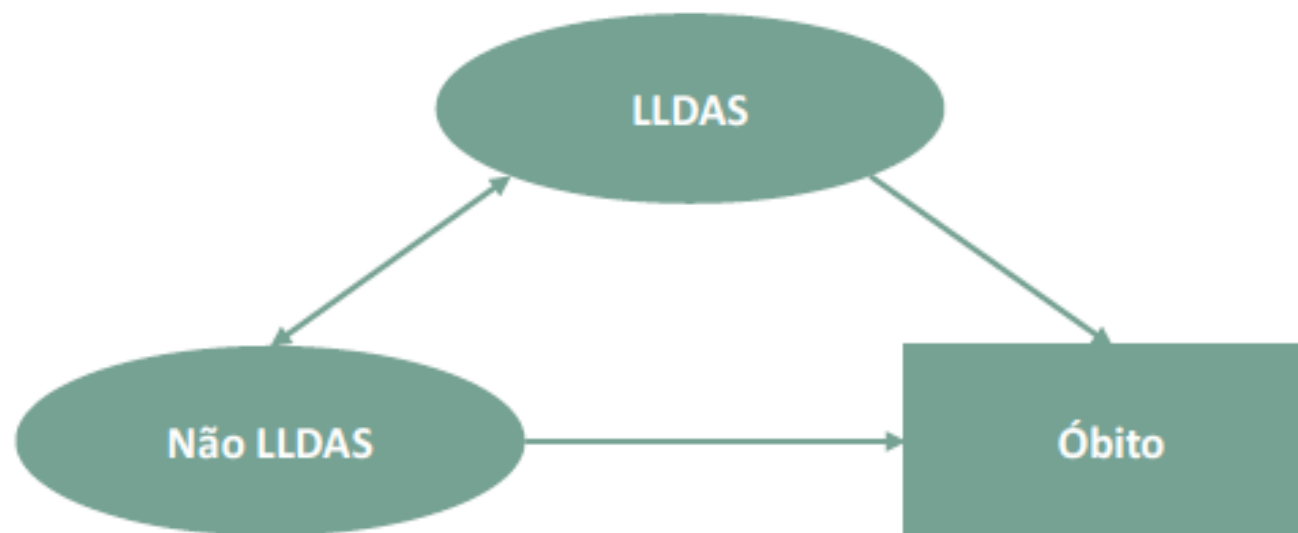
Horizonte *lifetime*: seria mais adequado?

# Custo-utilidade

- O PBAC utilizou o SLEDAI-2K para análise econômica
- Não foram utilizados os instrumentos recomendados e validados (EQ-5D e LupusQoL) para avaliação da qualidade de vida nas utilities imputadas no modelo (**método indireto**)

INCERTEZA

Figura 1. Desenho do modelo Semi-Markov.



LLDAS: Estado de baixa atividade da doença.

## Custo-utilidade: resultado

Tabela 13. Principais resultados do modelo de custo-efetividade (com taxa de desconto aplicada).

Tratamento	Custo	AVAQs	Custo incremental	AVAQs incremental	ICER (custo/AVAQ)
Tratamento padrão	R\$ 336.447	8,912			
Anifrolumabe	R\$ 381.635	9,086	R\$ 45.188	0,174	R\$ 259.225

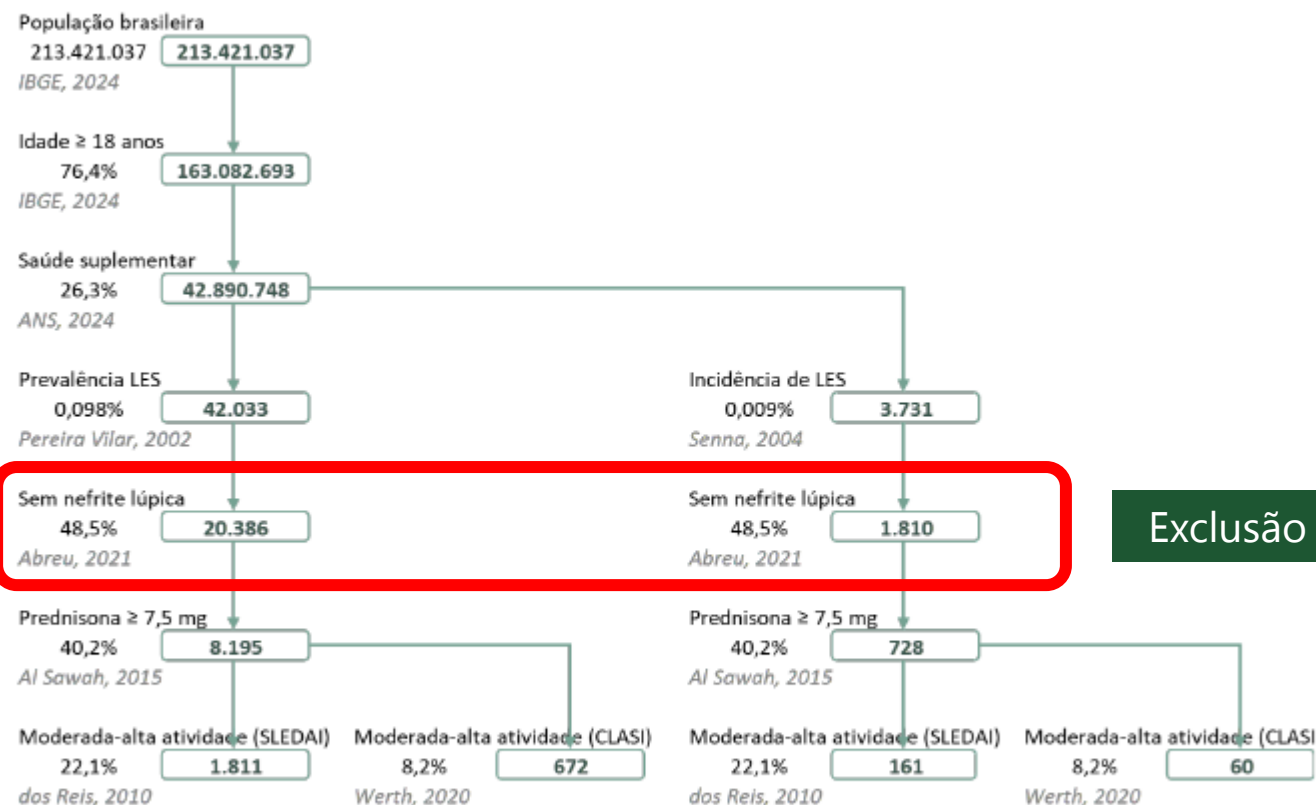
AVAQs: Anos de vida ajustados pela qualidade; ICER: razão de custo-efetividade incremental.

Mesmo com incertezas, é uma razão de custo-utilidade alta para o sistema considerando o incremento de AVAQ

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A estimativa da população foi por meio do método epidemiológico utilizando dados do IBGE e de cobertura da saúde suplementar (ANS)

**Figura 1. Funil populacional utilizado para determinar a população elegível no modelo de impacto orçamentário.**



Exclusão em desacordo com a DUT proposta

Fontes: IBGE, 2024 [17]; ANS, 2024 [19]; Pereira Vilar, 2002 [20]; Abreu *et al.*, 2021 [21]; Al Sawah, 2015 [22]; dos Reis, 2010 [23]; Werth, 2020 [18]; Senna, 2004 [24]. SLEDAI: Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.



# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- Proponente considera custos de exacerbação, custos associados à lesões orgânicas e custos de eventos adversos na análise do cenário sem anifrolumabe

	Parâmetro	Em uso	Personalização	Estimativa
<b>Custo</b>	Anifrolumabe (custo anual com infusão)	R\$ 75.100,10	R\$ 75.100,10	R\$ 75.100,10
	Custo de uma exacerbação	R\$ 19.011,57	R\$ 19.011,57	R\$ 19.011,57
	Custo SDI	R\$ 16.101,51	R\$ 16.101,51	R\$ 16.101,51
	Custo eventos adversos anifrolumabe	R\$ 359,77	R\$ 359,77	R\$ 359,77
	Custo eventos adversos tratamento padrão	R\$ 283,86	R\$ 283,86	R\$ 283,86

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- *Market share* subestimado – de 25% a 45%

**Tabela 6. Novos pacientes utilizando anifrolumabe após a incorporação.**

Ano após incorporação	Ano	População elegível (prevalentes)	População elegível (incidentes)	Taxa de incorporação	Novos pacientes	Pacientes em tratamento simultaneamente
1	2025	2483	220	25%	676	331
2	2026	2492	221	30%	814	444
3	2027	2501	222	35%	953	549
4	2028	2510	223	40%	1093	651
5	2029	2520	224	45%	1235	749

Os pacientes que iniciam o tratamento e não apresentam descontinuação são inclusos nos custos de tratamento dos anos subsequentes.

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: resultado

- Custo **INCREMENTAL** com e sem a incorporação de anifrolumabe com aquisição do medicamento, exacerbações e lesões orgânicas (SDI).

**Tabela 8. Custo com e sem a incorporação de anifrolumabe com aquisição do medicamento, exacerbações e lesões orgânicas (SDI).**

Ano após a incorporação	Custo com anifrolumabe	Custos com exacerbações	Custos com SDI	Custos com eventos adversos	Custos totais
Ano 1	R\$ 24.879.699	-R\$ 441.034	-R\$ 39.859	R\$ 51.300	R\$ 24.450.106
Ano 2	R\$ 33.358.832	-R\$ 933.273	-R\$ 84.269	R\$ 61.788	R\$ 32.403.078
Ano 3	R\$ 41.211.419	-R\$ 1.372.770	-R\$ 123.837	R\$ 72.353	R\$ 39.787.165
Ano 4	R\$ 48.867.111	-R\$ 1.771.538	-R\$ 159.651	R\$ 82.996	R\$ 47.018.917
Ano 5	R\$ 56.248.436	-R\$ 2.196.528	-R\$ 197.766	R\$ 93.716	R\$ 53.947.859
Total	R\$ 204.565.497	-R\$ 6.715.143	-R\$ 605.382	R\$ 362.152	R\$ 197.607.124

SDI: Índice de dano das Clínicas Internacionais de Colaboração para Lúpus/Sociedade Americana de Reumatologia.

Custo incremental parece estar **SUBESTIMADO**

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: resultado

- Custo **INCREMENTAL** de acordo com os cenários alternativos considerados

## Custo com incorporação mais lenta ou mais rápida

	Sem incorporação	Cenário base com incorporação	Com incorporação mais lenta	Com incorporação mais rápida
<i>Ano 1</i>	R\$ 38.843.228	R\$ 63.293.333	R\$ 53.513.291	R\$ 77.963.397
<i>Ano 2</i>	R\$ 72.716.598	R\$ 105.119.676	R\$ 91.667.630	R\$ 126.524.780
<i>Ano 3</i>	R\$ 106.798.033	R\$ 146.585.198	R\$ 129.625.762	R\$ 174.635.776
<i>Ano 4</i>	R\$ 141.951.693	R\$ 188.970.610	R\$ 168.525.598	R\$ 223.731.740
<i>Ano 5</i>	R\$ 177.714.426	R\$ 231.662.285	R\$ 207.824.467	R\$ 273.065.695
<i>Total 5 anos</i>	R\$ 538.023.978	R\$ 735.631.102	R\$ 651.156.749	R\$ 875.921.387
<i>Impacto orçamentário</i>		R\$ 197.607.124	R\$ 113.132.772	R\$ 337.897.409

- Market share do cenário com incorporação mais rápida varia de 40% no primeiro ano a 60% no último ano de incorporação

## AGÊNCIAS DE ATS

- **CADTH** – aprovado (2023) mediante ajuste na população (exclusão de pacientes com nefrite lúpica grave e com lúpus neuropsiquiátrico grave) e de redução no preço praticado da tecnologia
- **NICE** – não submetido
- **PBAC** – aprovado (2023) após re-submissão mediante redução de preço e acordo de compartilhamento de risco.
- **IQWIG** – reprovado (2022)
- **CONITEC** – ainda não avaliado



# Anifrolumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (terminated appraisal)

Technology appraisal | TA793 | Published: 08 June 2022

[Guidance](#)[Tools and resources](#)[History](#)[Download guidance \(PDF\)](#)[Overview](#)[Advice](#)

## Advice

NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of anifrolumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. This is because AstraZeneca has confirmed that it does not intend to make an evidence submission for the appraisal. AstraZeneca considers that there is unlikely to be enough evidence that the technology is a cost-effective use of NHS resources for this population.

- O NICE não pode fazer uma recomendação sobre o uso no NHS de anifrolumabe para tratar lúpus eritematoso sistêmico, porque a fabricante confirmou que não pretende fazer uma submissão.
- A AstraZeneca considera que é improvável que haja evidências suficientes de que a tecnologia seja um uso custo-efetivo dos recursos do NHS para essa população.

# MHT – CONITEC – avaliação belimumabe

- Em 2022, o cenário para LES possuía alguns medicamentos no horizonte tecnológico, identificados pela CONITEC na avaliação de belimumabe

**Quadro 13.** Medicamentos potenciais para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES ativa.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para LES ativa, como tratamento adjuvante
Anifrolumabe	Antagonista do receptor de interferon tipo I	Subcutâneo e Intravenoso	Fase 3 <sup>a,b</sup>	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> registrado
Dapirolizumabe pegol	Inibidor de ligante de CD40	Intravenoso	Fase 3 <sup>b</sup>	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro
Litifilimab	Inibidor da proteína 4C do domínio da lectina tipo C	Subcutâneo e Intravenoso	Fase 3 <sup>b</sup>	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro
Obinutuzumabe	Inibidor de CD20 de antígeno de linfócito B	Intravenoso	Fase 3 <sup>b</sup>	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro
Telitacicept	Inibidor do ligante estimulador de linfócitos B; Inibidor do ligante 13 do fator de necrose tumoral	Subcutâneo	Fase 3 <sup>b,c</sup>	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em novembro de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration;

<sup>a</sup> Completo

<sup>b</sup> Recrutando

<sup>c</sup> Ativo, não recrutando

# CONCLUSÕES

Considerando...

- Alteração dos desfechos de eficácia dos estudos TULIP em emendas de protocolo
- Discrepância entre população incluída nos estudos e DUT proposta
- Premissa utilizada análise econômica proveniente de estudo *post hoc* do ensaio TULIP-LTE
- Impacto orçamentário incremental importante, mesmo considerando as ressalvas apontadas
- Necessidade de análise de multitecnologias, visto a solicitação de belimumabe para LES na saúde suplementar

Recomendação de **NÃO INCORPORAÇÃO** da tecnologia na Saúde Suplementar.



# FenaSaúde

Federação Nacional  
de Saúde Suplementar



[www.fenasaude.org.br](http://www.fenasaude.org.br)



[/fenasaude/](https://www.instagram.com/fenasaude/)



[/fenasaudeoficial](https://www.facebook.com/fenasaudeoficial)



[/fenasaude/](https://www.linkedin.com/company/fenasaude/)



[/FenaSaúdeCanal](https://www.youtube.com/channel/UCFenaSaúdeCanal)



[/fenasaudeoficial](https://twitter.com/fenasaudeoficial)

# 39 REUNIÃO COSAÚDE

## 29/04/2025

UAT – ANIFROLUMABE

TRATAMENTO DO LES COM  
MODERADA À ALTA ATIVIDADE E  
FALHA A TERAPIA TRIPLA COM HQC,  
CE E IMSS





EMILIA INOUE SATO

REPRESENTANTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE  
REUMATOLOGIA

- Profa titular de Reumatologia da Escola  
Paulista de Medicina, Universidade Federal  
de São Paulo





CONFLITO DE INTERESSE

NADA A DECLARAR

# LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

CONCEITO

EPIDEMIOLOGIA

ETIOPATOGENIA

MANIFESTAÇÕES  
CLÍNICAS

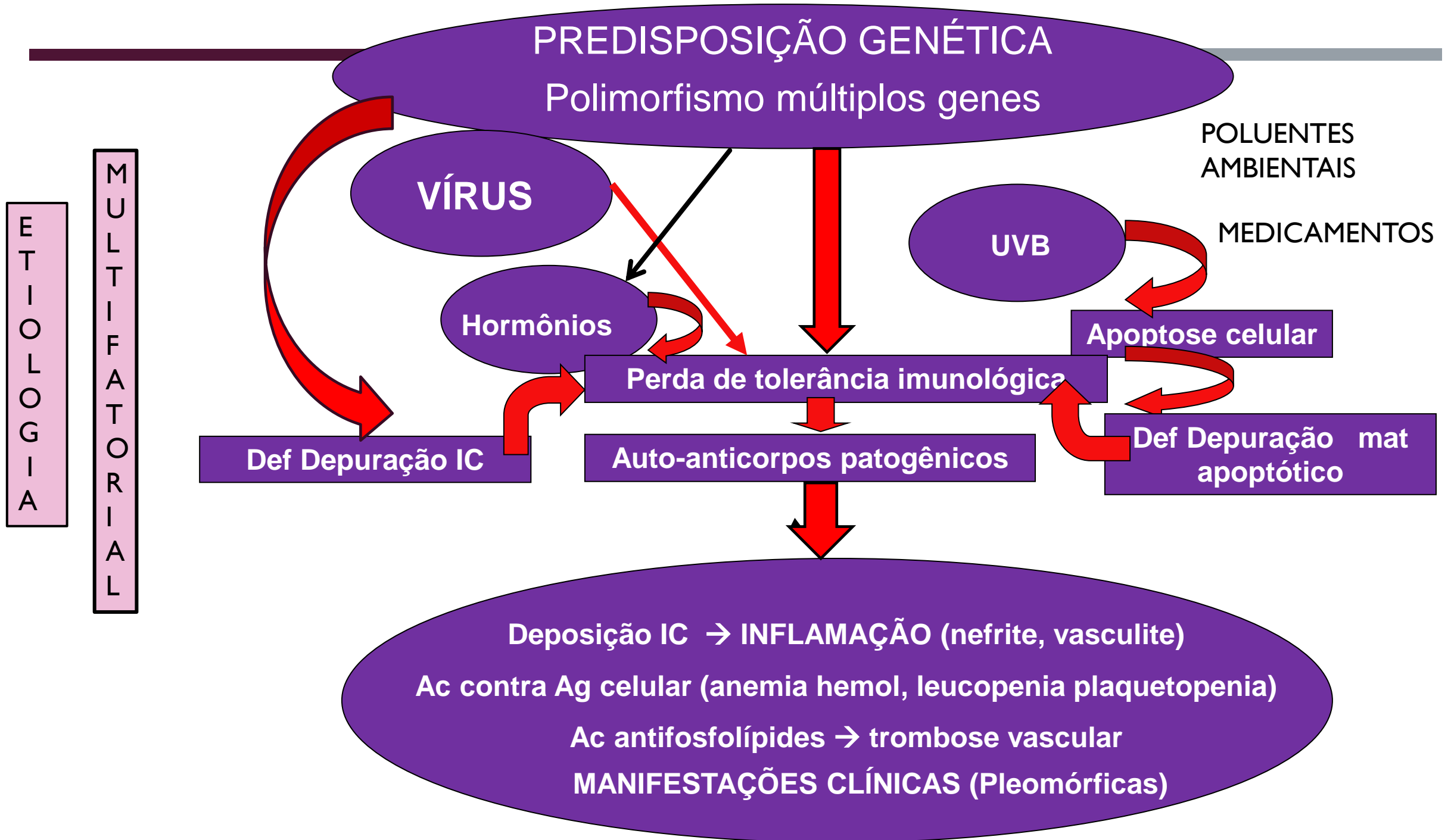
TRATAMENTO

PROGNÓSTICO

# LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

## CONCEITO

- ❖ **DOENÇA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA,**
- ❖ **PROTÓTIPO** DE DOENÇA **AUTOIMUNE**
- ❖ CAUSA **MULTIFATORIAL**
- ❖ AFETA PREDOMINANTEMENTE **MULHERES JOVENS**
- ❖ PODE COMPROMETER **MÚLTIPLOS ÓRGÃOS/SISTEMAS**
- ❖ EVOLUÇÃO **CRÔNICA**, COM PERÍODOS DE **ATIVIDADE E REMISSÃO**
- ❖ CURSA COM **DANOS**
- ❖ AFETA **QUALIDADE DE VIDA E SOBREVIDA** (Maior Dano → Menor sobrevida)





## Epidemiologia

### Prevalência EUA

72,8 /100.000 hab em geral

Mulheres nativas Alaska 270/100 mil

Mulheres afrodesc : 230/100mil

Mulheres hispânicas: 120/100 mil

Mulheres brancas: 84,7 100 mil

Izmirly PM, Arthritis Rheumatol, 2021

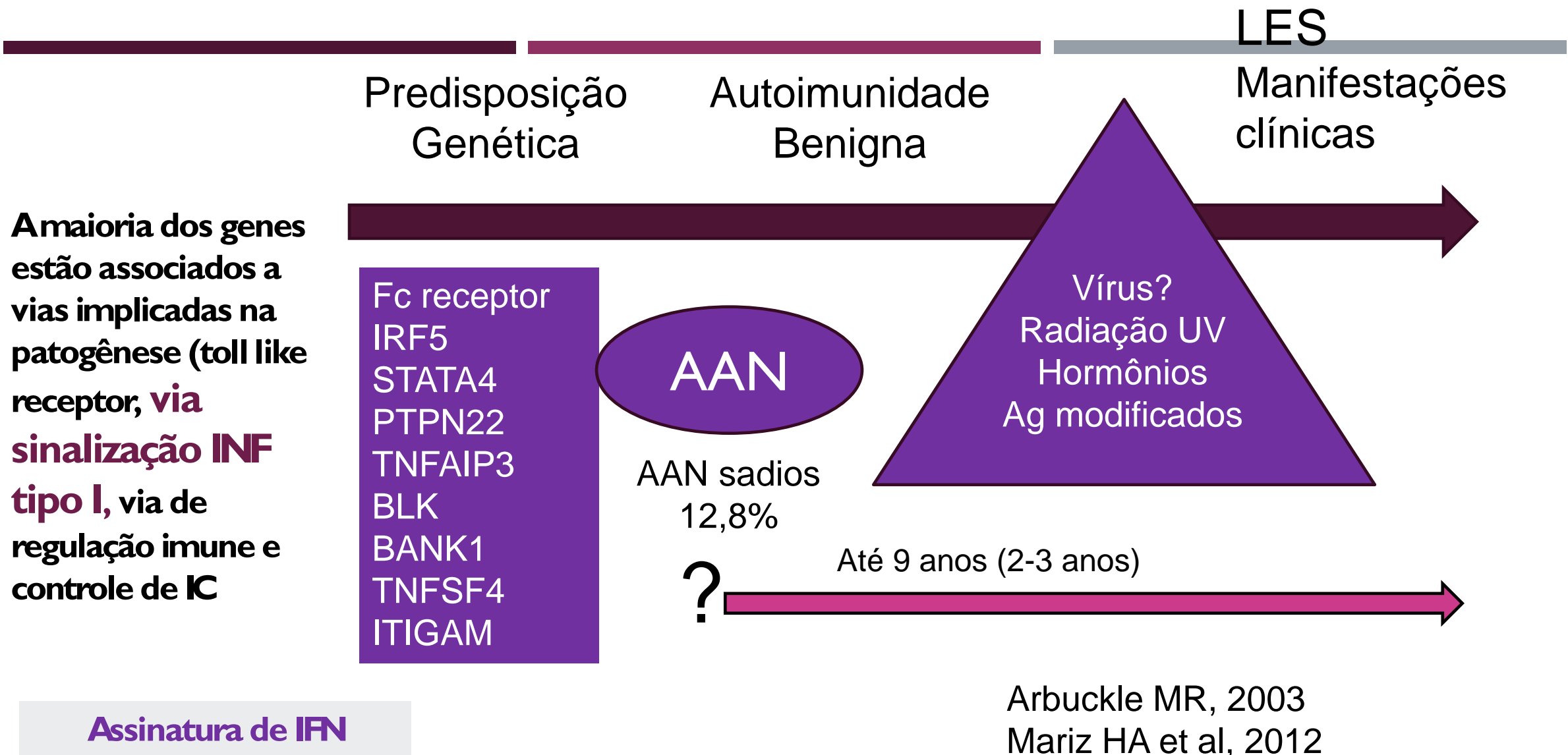
### Carência de estudos epidemiológicos no Brasil

Incidência > região nordeste que sul do Brasil

98/100 mil hab geral. Montes Claros

Estimativa: **150 a 300 mil pacientes com LES no Brasil**

Klumb EM, Lupus 2021



# 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Aringer M et al Ann Rheum Dis. 2019  
Arthritis RheumatoL. 2019

ANTICORPOS ANTINUCLEAR  
POSITIVO

OBRIGATÓRIO



<b>FEBRE &gt;38,3°C</b>	<b>2</b>
Leucopenia	3
Plaquetopenia	4
Anemia hemolitica	4
Delirium	2
Psicose	3
Convulsão	5
Alopecia não cicatricial	2
Úlcera oral	2
Lúpus CSA/Discoide	4
Lúpus cutâneo agudo	6

<b>Derrame pleural ou pericárdico</b>	<b>5</b>
<b>Pericardite aguda</b>	<b>6</b>
Envolvimento articular	6
Proteinúria > 0,5g/24 hs	4
BX Classe II ou V	8
BX Classe III ou IV	10
Ac lupico ou anticardio ou anti-beta2GPI	2
C3 ou C4 consumido	3
C3 e C4 consumido	4
Anti-DNA ou anti Sm positivo	6

≥10 pontos  
(pelo menos  
um crit clinico)  
Sensib 96%  
Espec 93,4%

COMPRIMENTO

CUTÂNEO

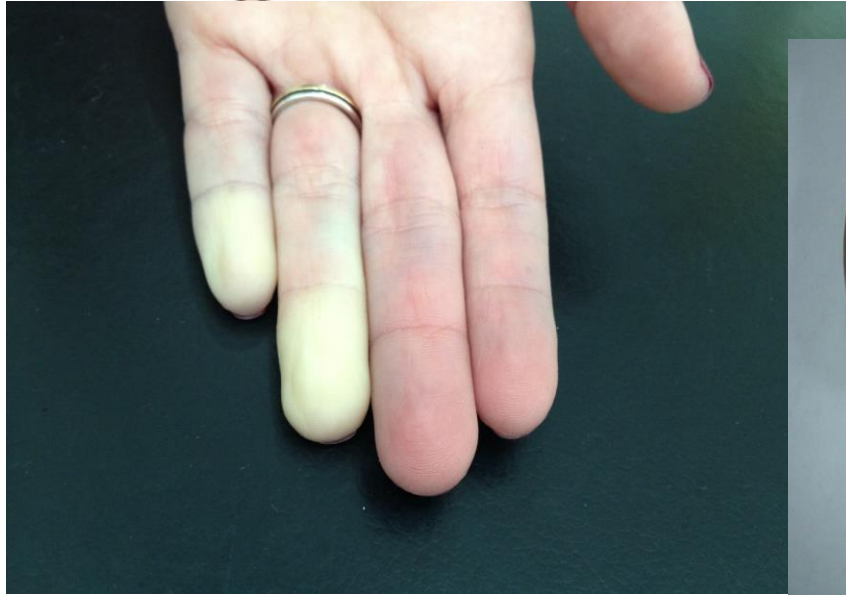
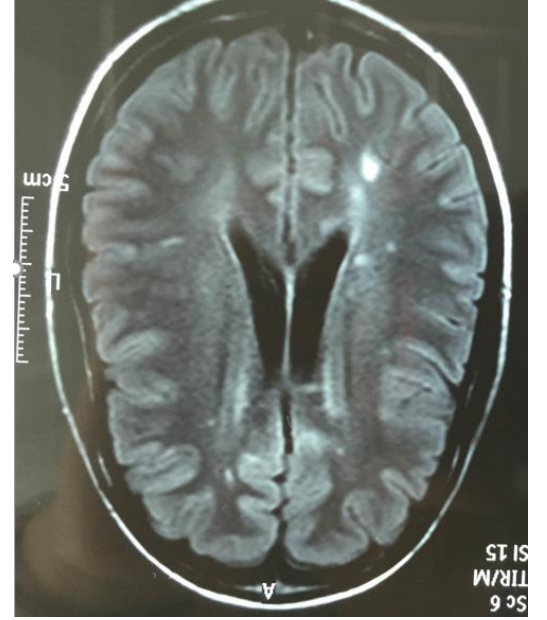
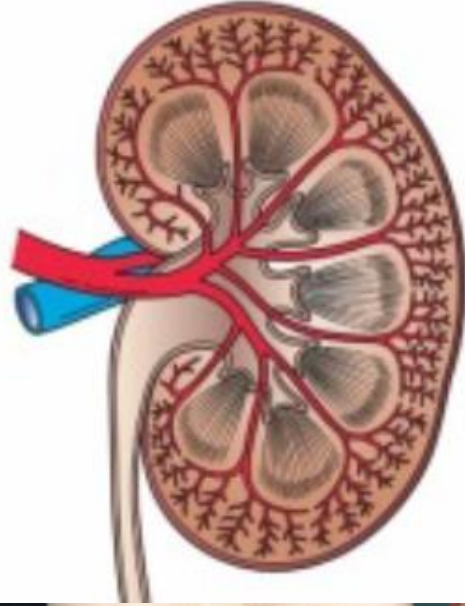
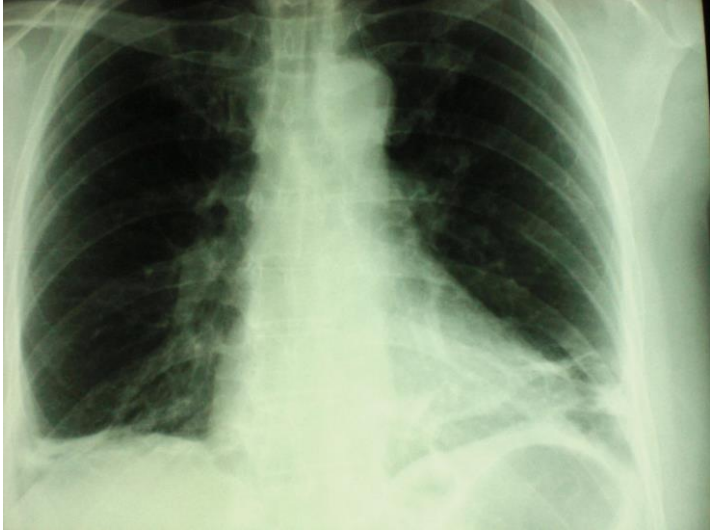




## Comprometimento articular

Embora a maioria dos pacientes apresentem artrite não erosiva, cerca de 10% podem apresentar artrite deformante e incapacitante.







# METAS DO TRATAMENTO EM PACIENTE COM DOENÇA ATIVA



TRATAR A INFLAMAÇÃO O MAIS  
RAPIDAMENTE POSSÍVEL



EVITAR  
DANO/SEQUELA



MELHORAR  
QUALIDADE DE  
VIDA

EVITAR EFEITOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS, SOBRETUDO  
DO USO PROLONGADO DE CE!

MELHORAR A SOBREVIDA !

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (PCDT)  
Atualizado em 2022

MMF conforme Portaria SCTIE/MS nº 46/2022 foi incorporado ao SUS.

Medicamentos disponíveis pelo SUS para o tratamento de LES :

1) Azatioprina

2) Danazol

3) Glicocorticoides :

prednisona, metilprednisolona, betametasona e dexametasona

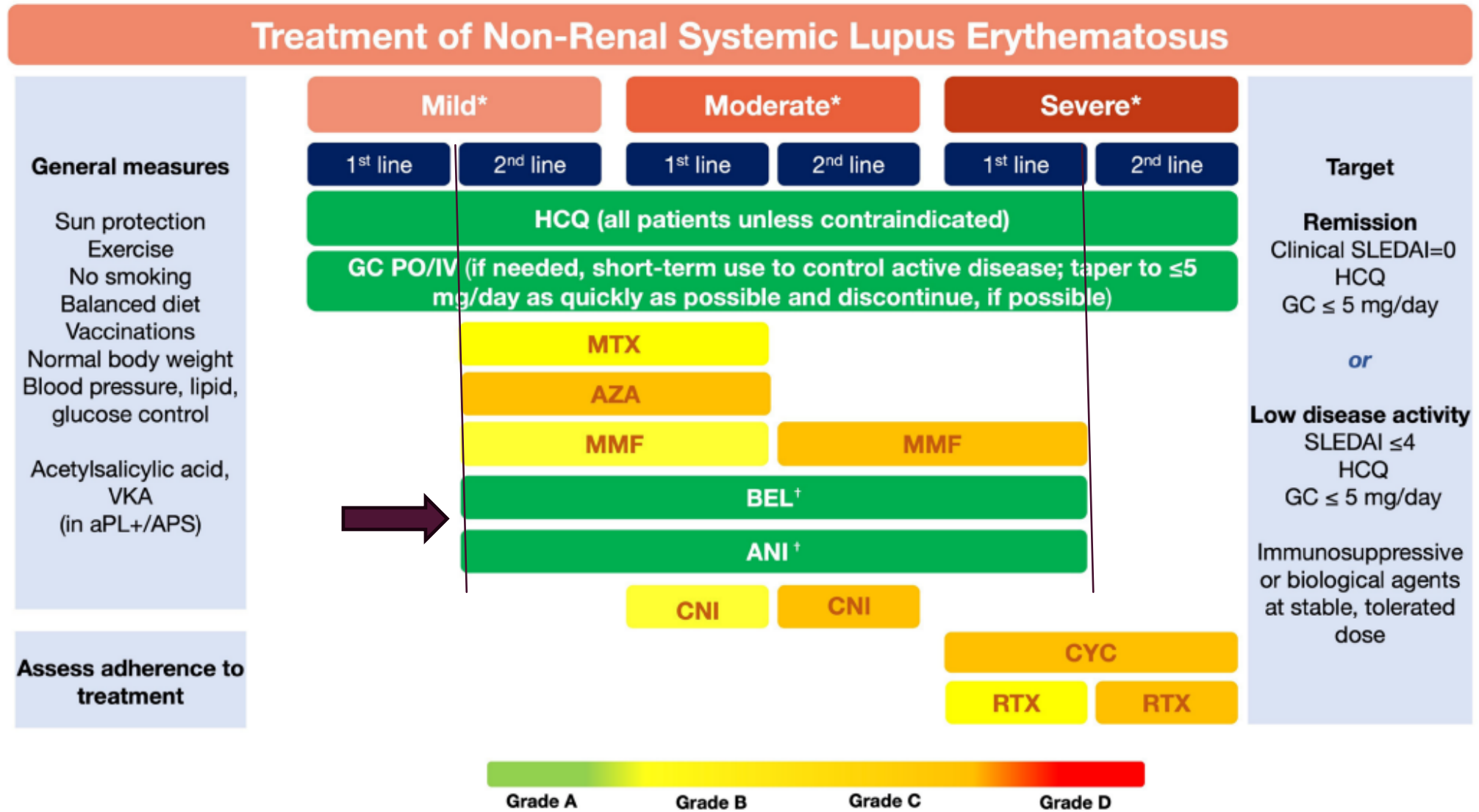
4) Metotrexato

**5) Micofenolato de Mofetila**

**Não há nenhuma medicação biológica pelo SUS para pacientes com LES**

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

# RECOMENDAÇÕES EULAR MANEJO LES NÃO RENAL: ATUALIZAÇÃO DE 2023





MUITO OBRIGADA PELA ATENÇÃO

# Reunião ANS abril/2025

## Anifrolumabe no Lúpus

Luciana Seguro

Médica Reumatologista HCFMUSP

Comissão de Lúpus SBR

Grupo de Estudos de Lúpus Latino Americano (GLADEL)

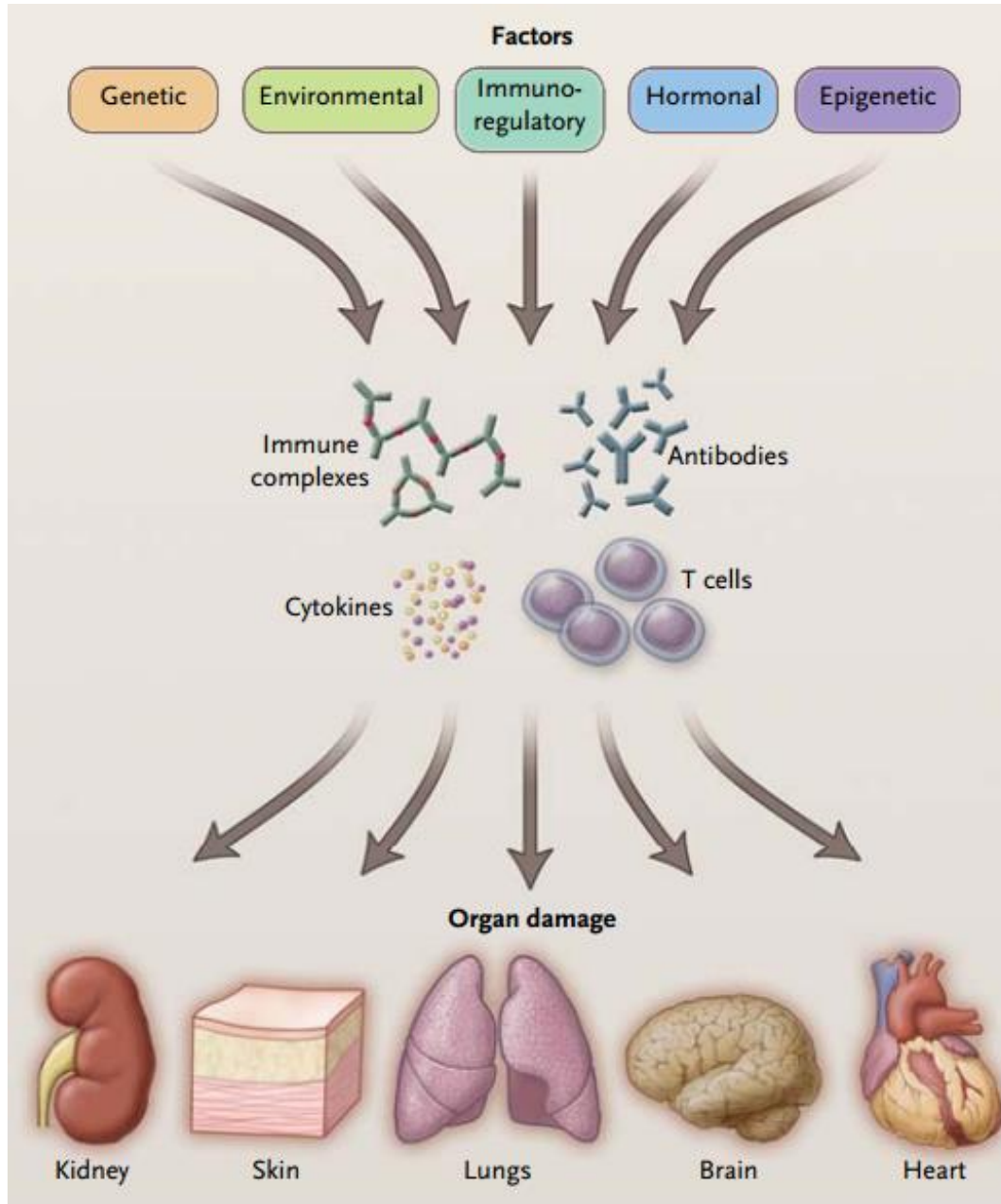
# Conflitos de Interesses

De acordo com o Código de Ética Médica (17 de setembro de 2009), a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 96/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a Resolução 1.595/ 2000 do Conselho Federal de Medicina, declaro que estive envolvido em:

- Pesquisa clínica: AstraZeneca, Abbvie, BMS, GSK
- Aulas: AstraZeneca, GSK
- Vínculo empregatício com instituição pública: HCFMUSP

**Declaro que não represento a AstraZeneca para esta apresentação**  
**Sou convidada da COSAUDE e falo da minha experiência pessoal**





**Indivíduo suscetível**

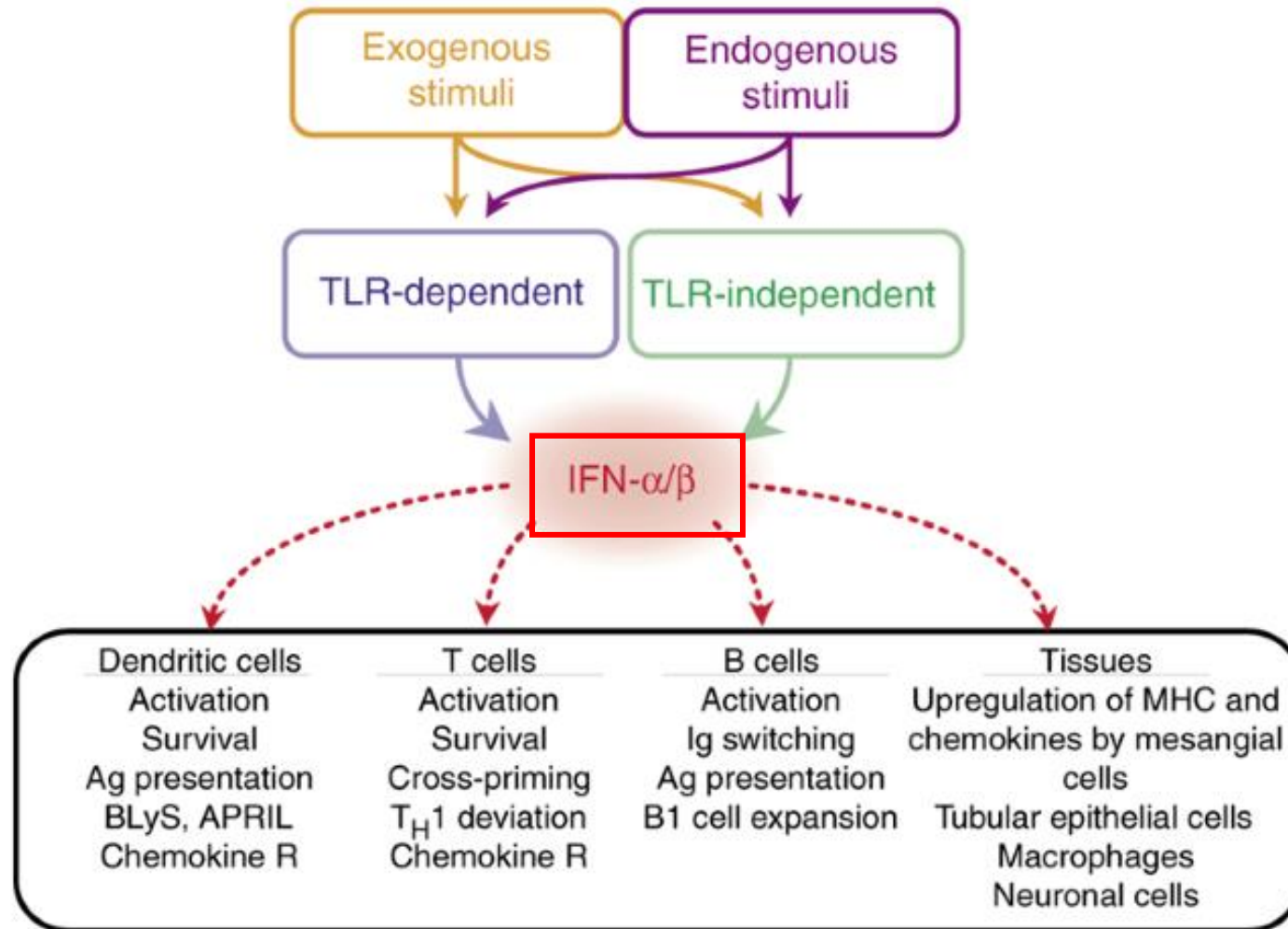
**Trigger**

**Hiperativação de células B e T**

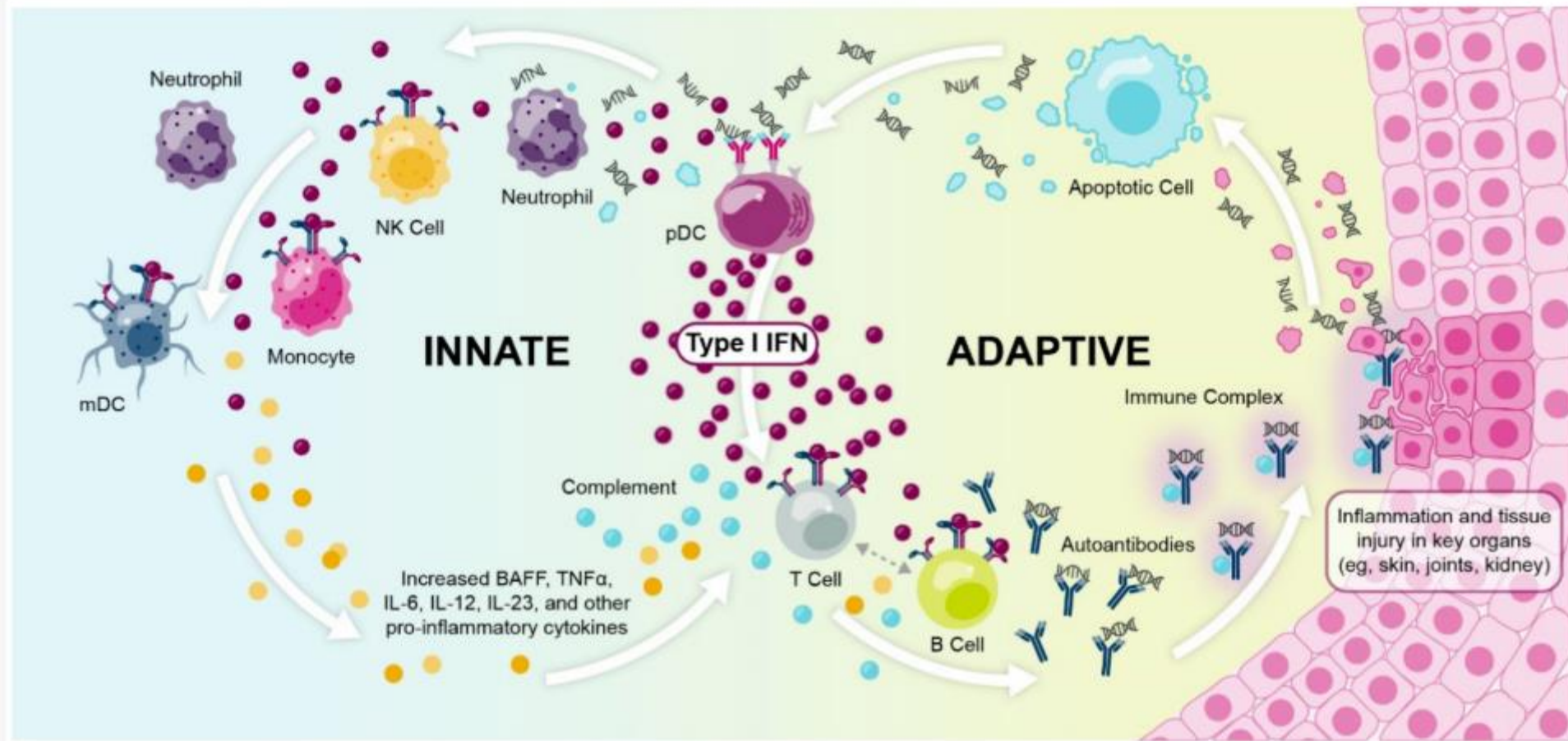
**AutoAc**

**LES**

# IFN: papel na imunidade e na autoimunidade

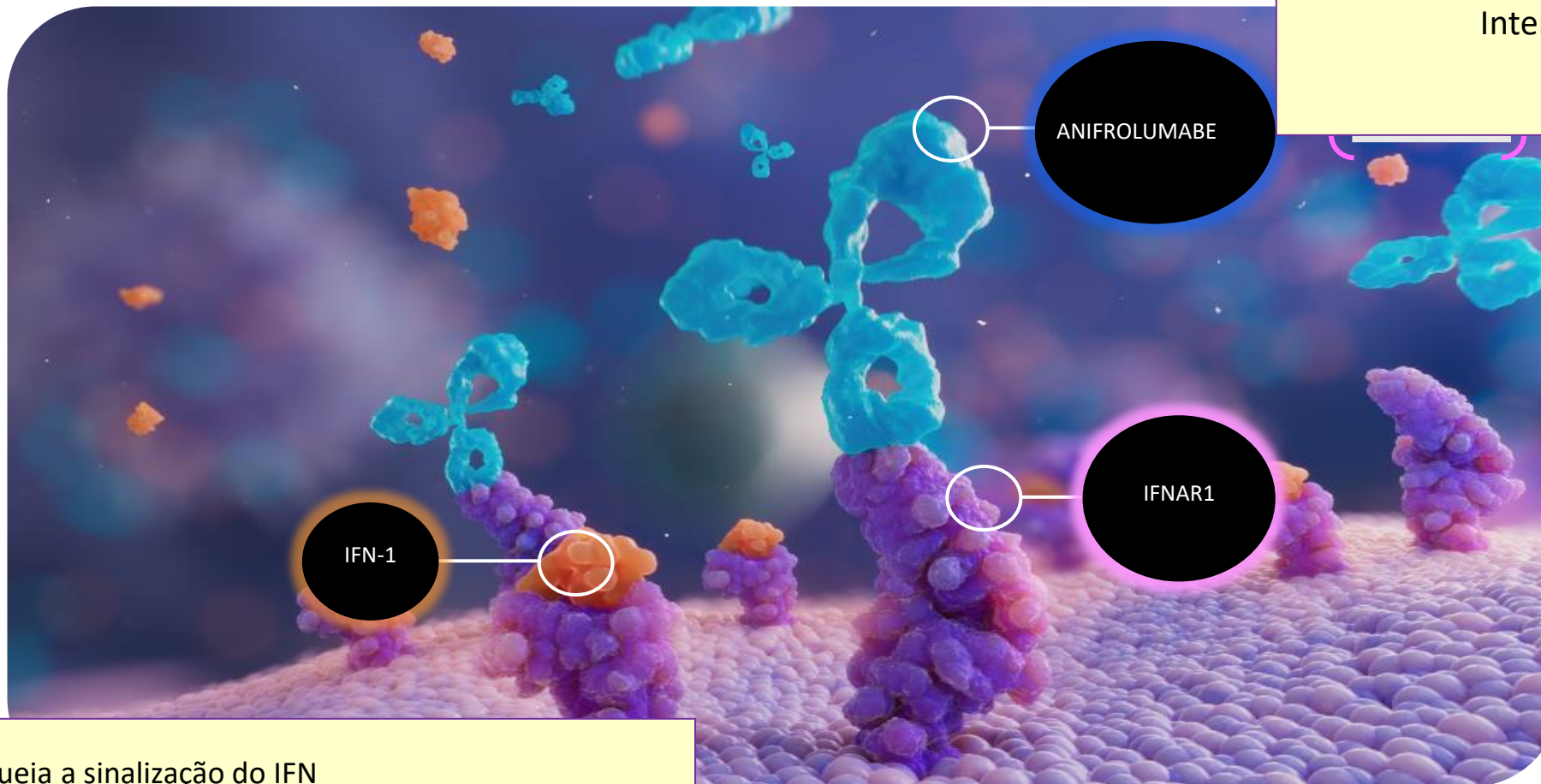


# IFN – Papel central no LES



# Anifrolumabe: Mecanismo de Ação

Ac monoclonal IgG totalmente humanizado que se liga ao receptor de Interferon tipo 1 (IFNAR)

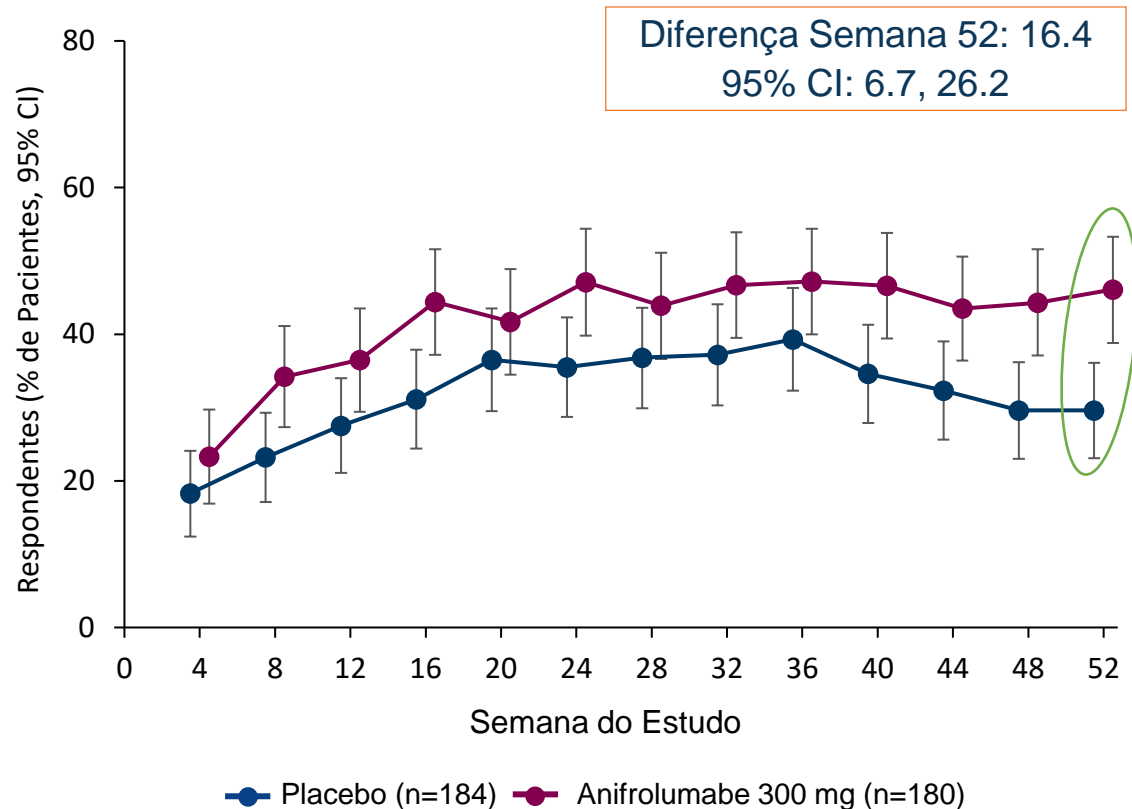


- ✓ Bloqueia a sinalização do IFN
- ✓ Induz a internalização do receptor
- ✓ Bloqueia a expressão gênica responsiva ao IFN



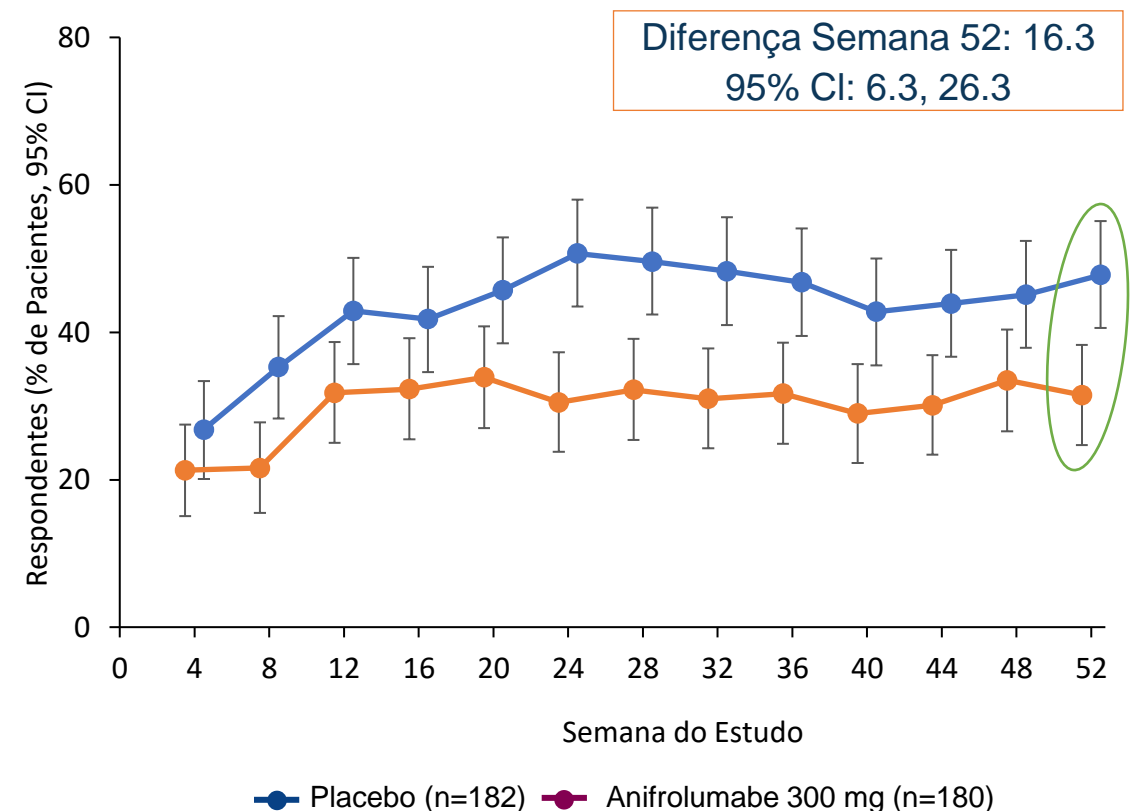
# Anifrolumabe: maior resposta ao tratamento TULIP 1 e 2

## TULIP-1: Regras Alteradas para Medicação Restrita <sup>1</sup>



BICLA consistente independentemente de características basais

## TULIP-2<sup>2</sup>



A resposta ao tratamento com anifrolumabe ficou evidente a partir da semana 4<sup>3</sup>

OBS.: Dados apresentados como porcentagem de pacientes e as barras de erro representam CI de 95%

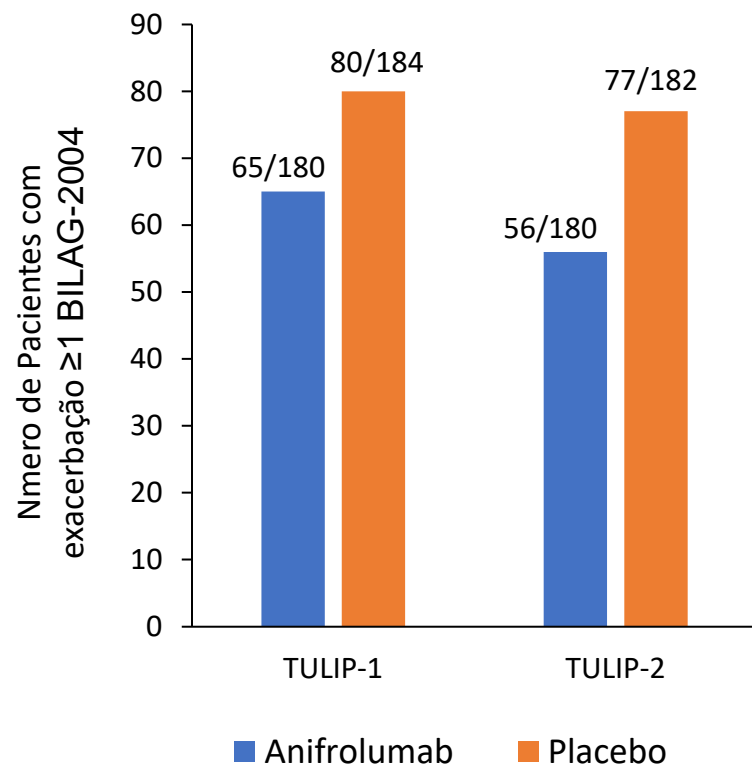
1. Furie RA et al. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e208-e219. 2. Morand EF et al. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. 3. Morand EF et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(suppl 1):2-3. Abstract OP0003.

# Anifrolumabe: redução nos flares

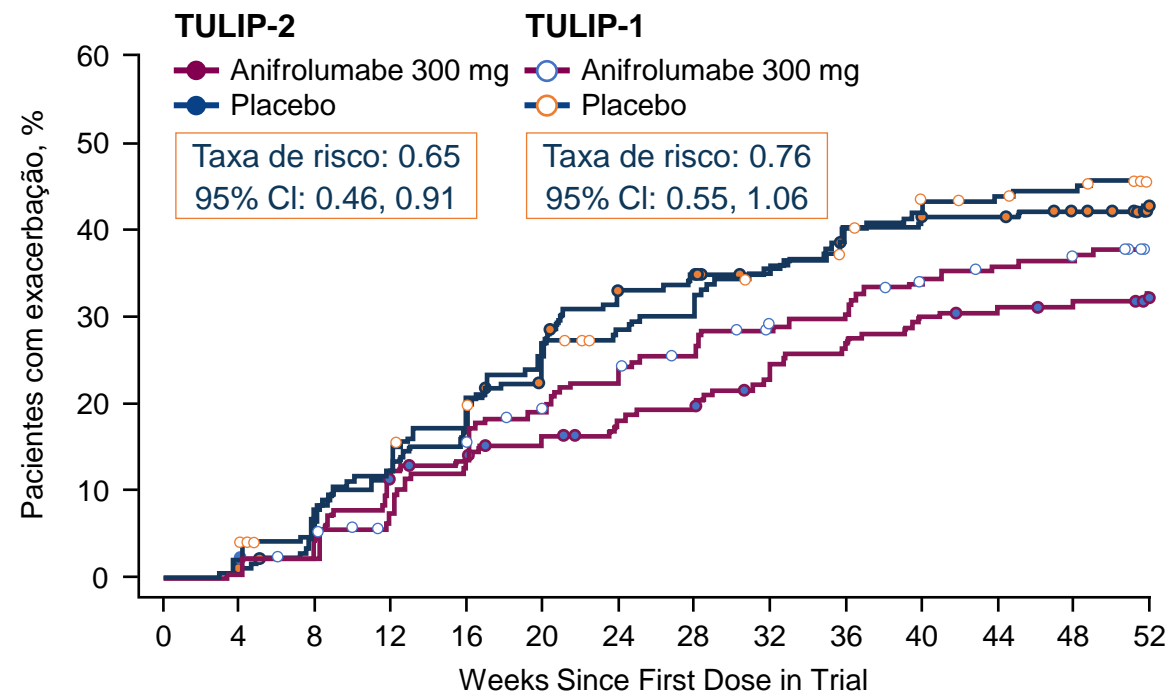
TULIP 1 e 2

O anifrolumabe tem potencial para reduzir flares em pacientes com LES

Nos ensaios TULIP, os pacientes tratados com anifrolumabe tiveram menor número total de flares e uma taxa de flares anual reduzida



Tratamento prolongado com anifrolumabe até o primeiro flare nos estudos TULIP

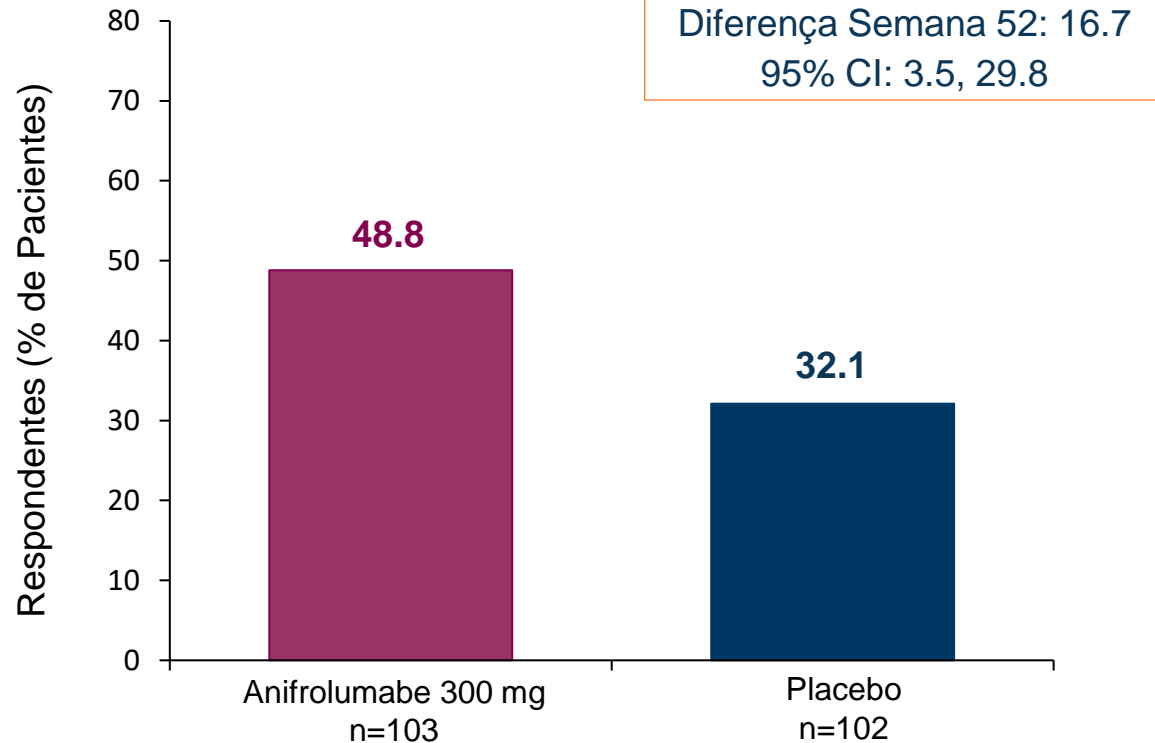




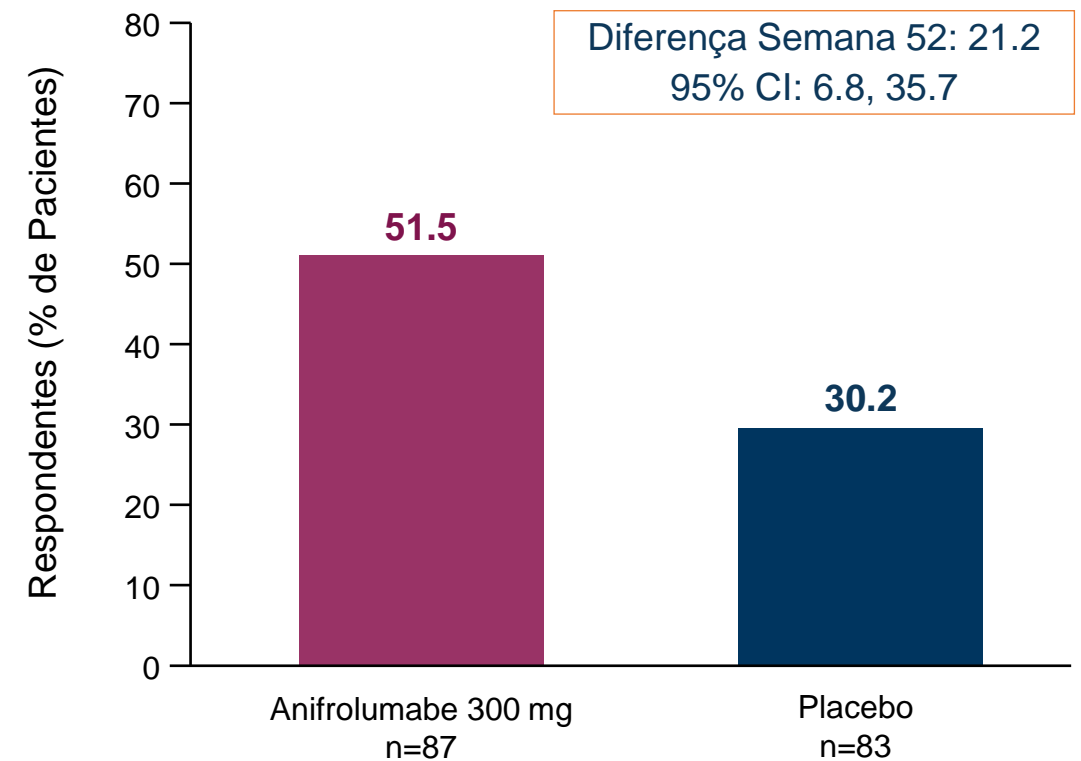
# Anifrolumabe: redução sustentada nas doses de corticosteroide

Proporção de pacientes a atingir redução sustentada de corticosteroide oral para  $\leq 7,5$  mg/d da Semana 40 à Semana 52<sup>a</sup>

TULIP-1<sup>1</sup>

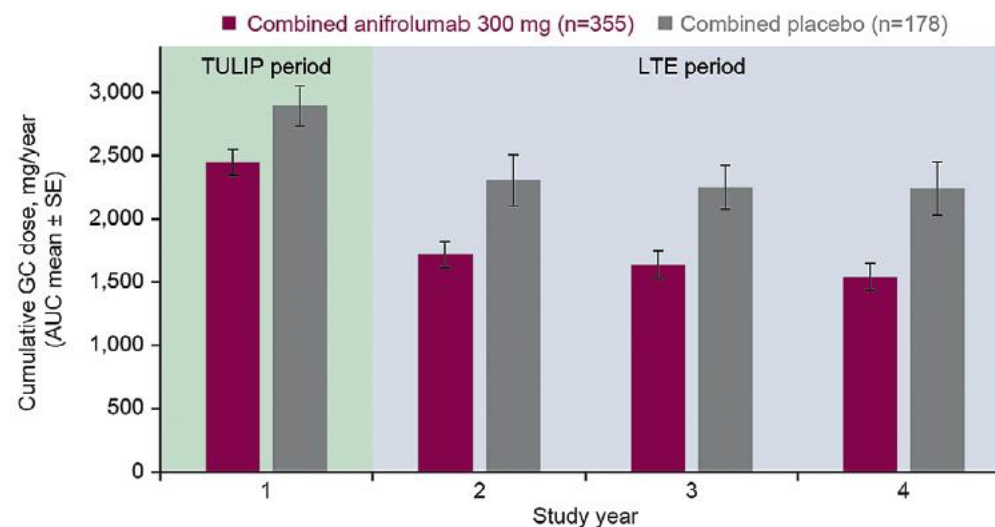


TULIP-2<sup>2</sup>



<sup>a</sup>Os respondentes mantiveram a redução da dosagem de OCS para a meta de  $\leq 7,5$  mg/d da Semana 40 até a Semana 52 avaliada em pacientes com dosagem de OCS  $\geq 10$  mg/d no início do estudo.

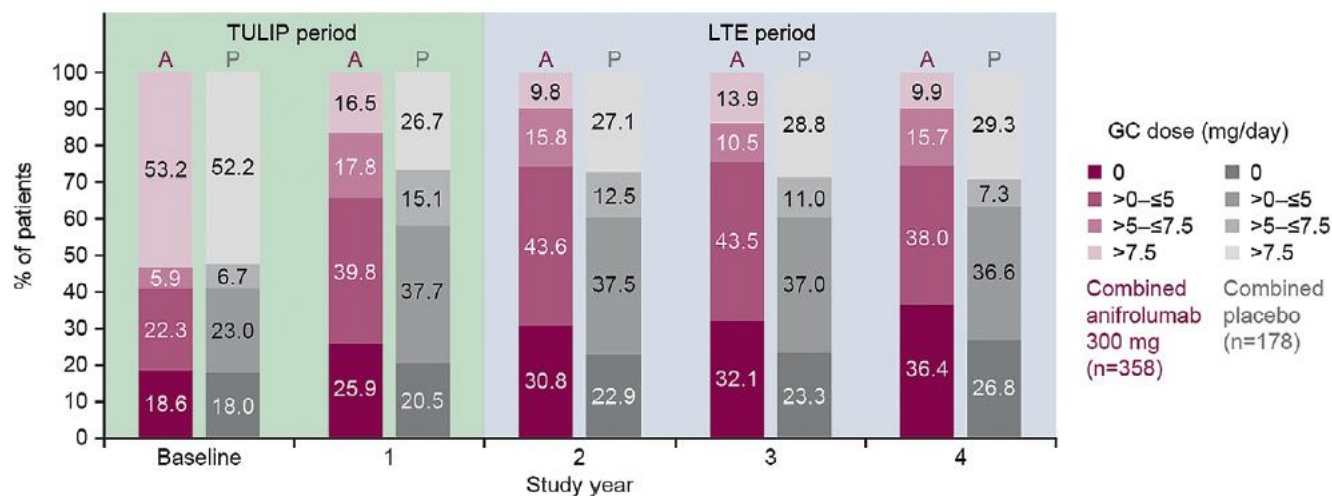
1. Furie RA et al. Conteúdo complementar. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e208-e219. 2. Morand EF et al. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221.



**Menor dose cumulativa de GC**

Number of patients at risk

Study year	Combined anifrolumab 300 mg	Combined placebo
1	355	178
2	254	112
3	233	94
4	208	72

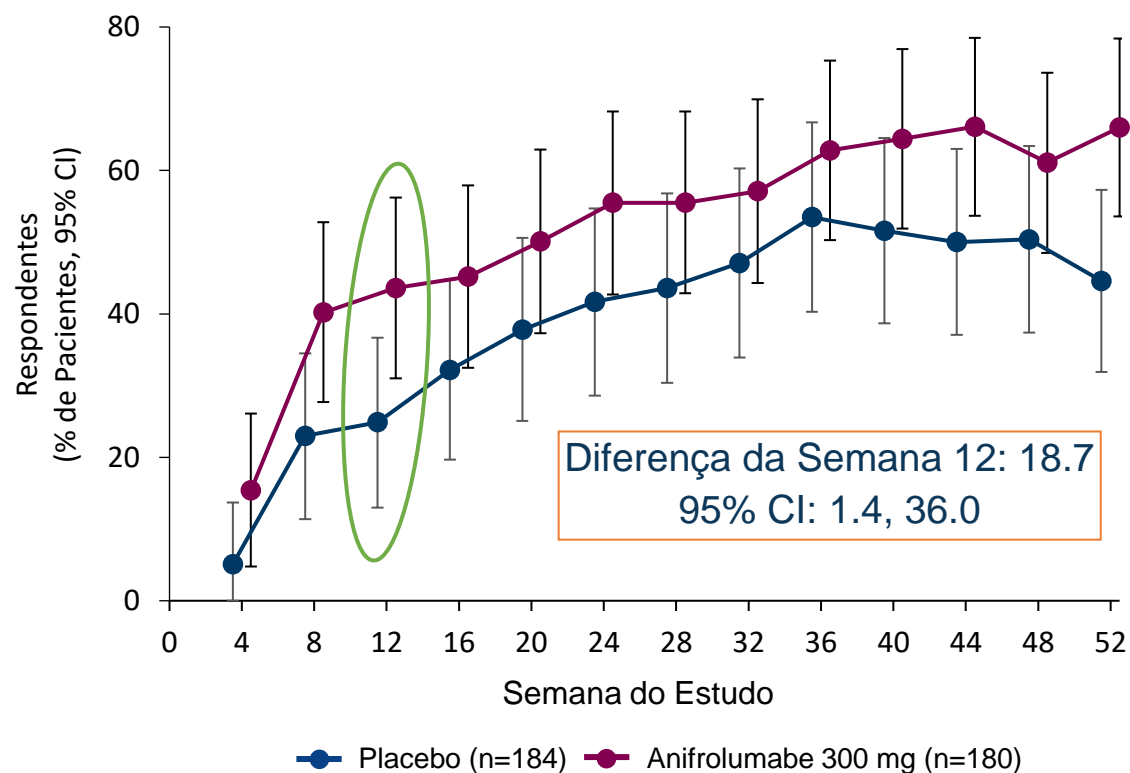


**Maior proporção de pacientes com Prednisona  $\leq$  7,5mg/dia**

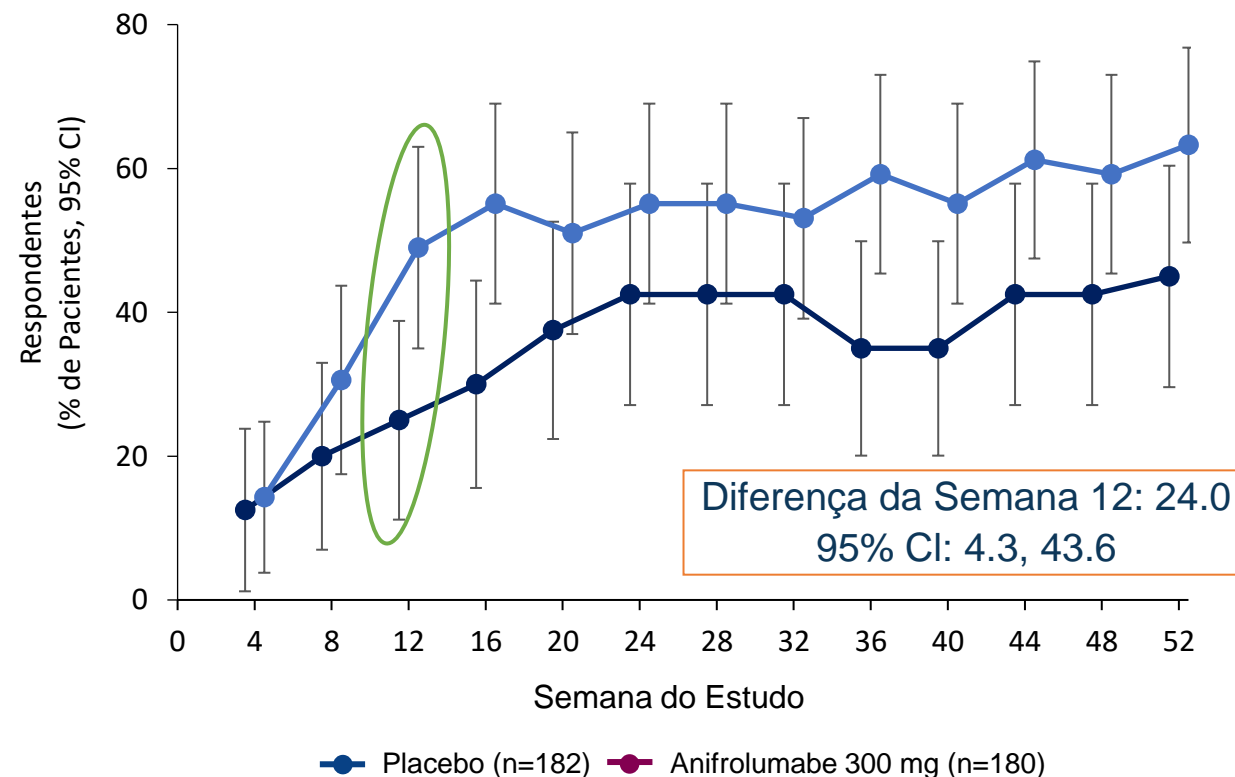
# Anifrolumabe: melhorou consistentemente os sintomas de pele

Proporção de pacientes com basal CLASI  $\geq 10$  que alcançaram uma redução  $\geq 50\%$ <sup>a</sup>

## TULIP-1<sup>1</sup>



## TULIP-2<sup>2</sup>



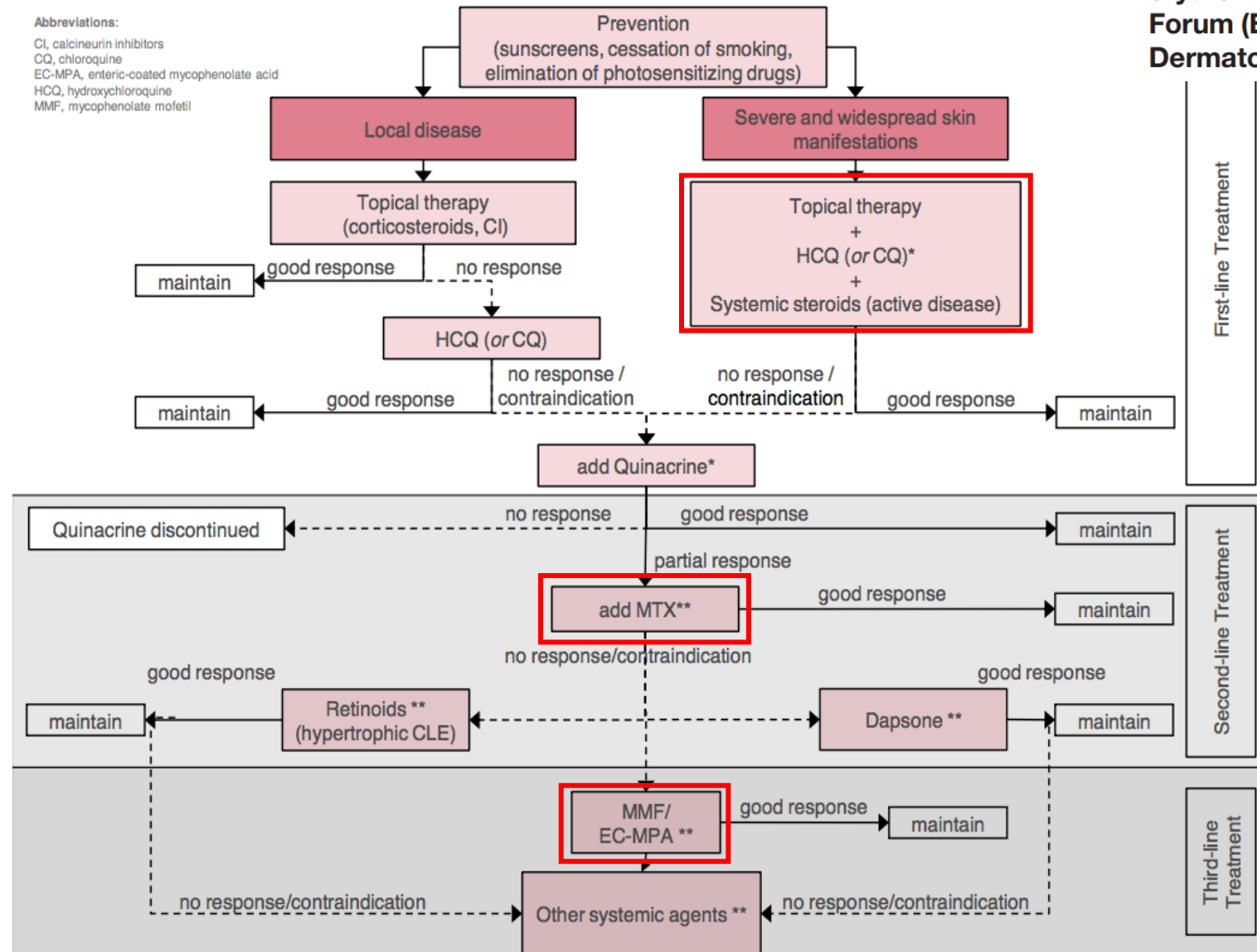
OBS.: Dados apresentados como porcentagem de pacientes e as barras de erro representam CI de 95%.

<sup>a</sup>Em pacientes com escore de  $\geq 10$  de basal CLASI.<sup>1,3</sup>

1. Furie RA et al. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e208-e219. 2. Morand EF et al. Conteúdo complementar. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. 3. Morand EF et al. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221.

# Lúpus Cutâneo

- Várias manifestações
- Afeta qualidade de vida
- Tratamentos eficazes limitados e evidência fraca
- Doença refratária → Desafio

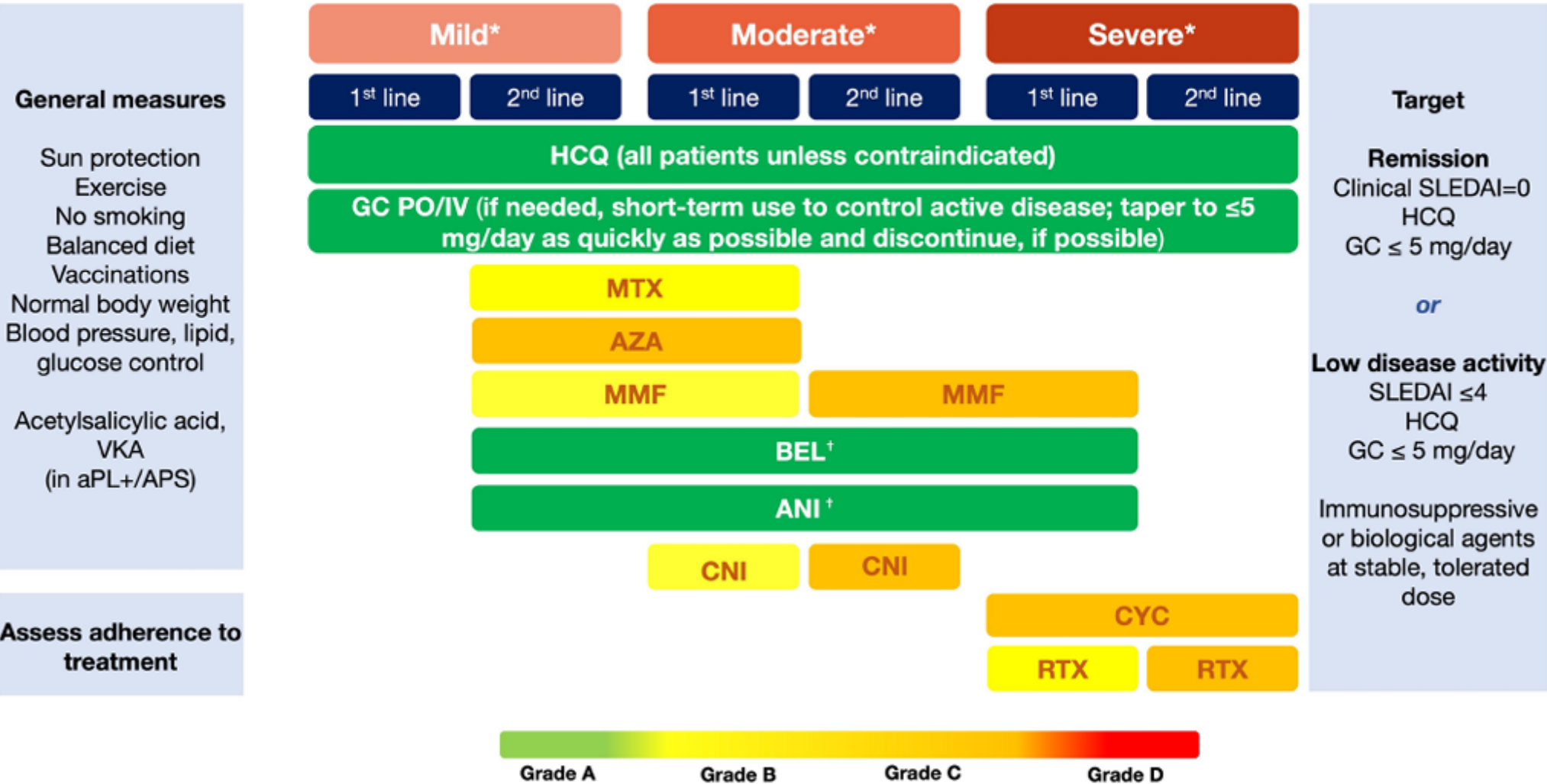
**Figure 1. Treatment Algorithm.**

**S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)**

modified after Kuhn A et al. J Am Acad Dermatol (2011): Part I: 65: e179–193, Part II: 65: e195–213; \*if patient shows any sign of systemic disease or the risk for the development of systemic disease is high, antimalarials should be continued. \*\*marked agents should not be continued in addition to further second or third line treatment options.

Recommendation

Treatment of Non-Renal Systemic Lupus Erythematosus





## EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update FREE

5 Treatment of active skin disease should include topical agents (glucocorticoids, calcineurin inhibitors) (2b/B), antimalarials (hydroxychloroquine, chloroquine) (1a/A), and/or systemic glucocorticoids (4/C) as needed, with anifrolumab (1a/A), belimumab (1a/B), methotrexate (1b/B), or mycophenolate (4/C), considered as second-line therapy.



## Paciente MSDJ

MSDJ, fem, 23 anos, negra

LES desde 2013

- ✓ Fotossensibilidade, *rash* malar, alopecia
- ✓ Lúpus cutâneo discoide disseminado
- ✓ Serosite (pleurite)
- ✓ Hematológico (AHAI, linfopenia)
- ✓ FAN+, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro
- ✓ Complemento baixo

Atividade de doença cutânea refratária e grave, não controlada com a medicação







## Paciente MDSJ



- ✓ Prednisona e HXCQ desde 2013
- ✓ Pulso metilprednisolona
- ✓ Metotrexato
- ✓ Azatioprina
- ✓ MMF
- ✓ Dapsona, Talidomida
- ✓ Belimumabe (2020)
- ✓ Rituximabe (2021-2022)
  
- ✓ **FEV/2023**
  - ✓ Prednisona 20mg, HXCQ 400mg/dia
  - ✓ MMF 3g/dia

# CLASI

## Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index

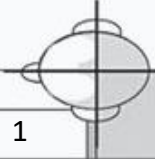
Atividade e Dano  
Cutâneo

activity			damage		
Anatomical Location	Erythema	Scale/ Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/ Atrophy/ Panniculitis	Anatomical Location
	0-absent 1-pink; faint erythema 2- red; 3-dark red; purple/violaceous/ crusted/ hemorrhagic	0-absent; 1-scale 2-verrucous/ hypertrophic	0-absent, 1-dyspigmentation	0 – absent 1 – scarring 2 – severely atrophic scarring or panniculitis	
Scalp	3	1		See below	Scalp
Ears	3	0			Ears
Nose (incl. malar area)	0	0			Nose (incl. malar area)
Rest of the face	0	0			Rest of the face
V-area neck (frontal)	3	1			V-area neck (frontal)
Post. Neck &/or shoulders	3	1			Post. Neck &/or shoulders
Chest	0	1			Chest
Abdomen	0	0			Abdomen
Back, buttocks	3	1			Back, buttocks
Arms	3	1			Arms
Hands	3	1			Hands
Legs	3	1			Legs
Feet	0	0			Feet

Mucous membrane		Dyspigmentation	
Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)		Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient – tick appropriate box)	
0-absent; 1-lesion or ulceration		0	
		<input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score above remains) <input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts at least 12 months (dyspigmentation score is doubled)	

Alopecia	
Recent Hair loss (within the last 30 days / as reported by patient)	
1-Yes 0-No	1



NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both

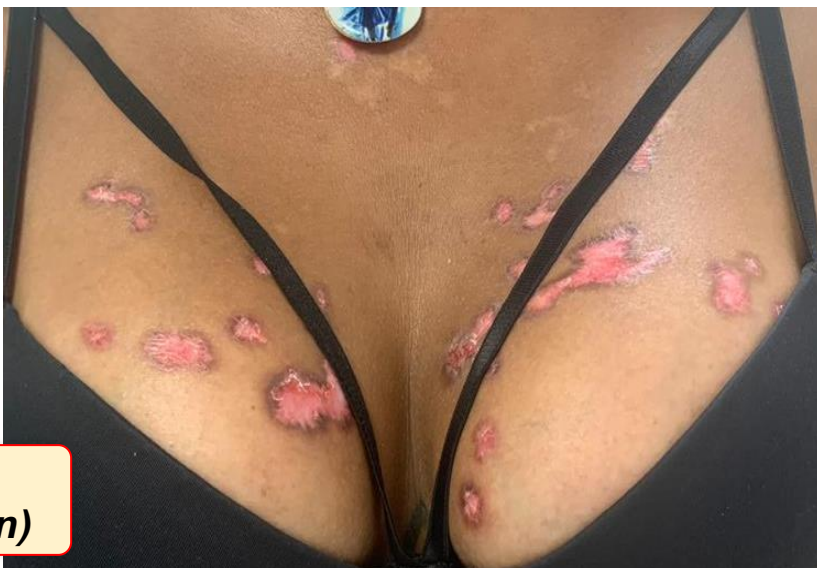
Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.

Alopecia (clinically not obviously scarred)		Scarring of the scalp (judged clinically)	
0-absent 1-diffuse; non-inflammatory 2-focal or patchy in one quadrant; 3-focal or patchy in more than one quadrant		3	
		0- absent 3- in one quadrant 4- two quadrants 5- three quadrants 6- affects the whole skull	

Total Activity Score (For the activity score please add up the scores of the left side i.e. for Erythema, Scale/Hypertrophy, Mucous membrane involvement and Alopecia)	36	Total Damage Score (For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Atrophy/Panniculitis and Scarring of the Scalp)	
---	----	---	--





**Feb 27<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**

Prednisone 20mg  
HXCQ 400mg  
MMF 3g



**May 19<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 3<sup>rd</sup> infusion)**

Prednisone 15mg  
HXCQ 400mg  
MMF 2g



**Feb 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 10<sup>th</sup> infusion)**

Prednisone 2,5 mg  
HXCQ 400mg, MMF 1g



**Aug 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 15<sup>th</sup> infusion)**

HXCQ 400mg



**Feb 27<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup>**  
**infusion)**



Prednisone 20mg  
HXCQ 400mg  
MMF 3g

**Aug 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 15<sup>th</sup>**  
**infusion)**



HXCQ 400mg



**Feb 27<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisone 20 mg  
HXCQ 400mg, MMF 3g

**May 19<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 3<sup>rd</sup> infusion)**



Prednisone 15 mg  
HXCQ 400mg, MMF 2g

**Feb 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 10<sup>th</sup> infusion)**



Prednisone 2,5 mg  
HXCQ 400mg, MMF 1g

**Aug 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 15<sup>th</sup> infusion)**



HXCQ 400mg



**Feb 27<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisone 20 mg  
HXCQ 400mg, MMF 3g

**Aug 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 15<sup>th</sup> infusion)**



HXCQ 400mg



**Feb 27<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisone 20 mg  
HXCQ 400mg, MMF 3g

**May 19<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 3<sup>rd</sup> infusion)**



Prednisone 15 mg  
HXCQ 400mg, MMF 2g

**Feb 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 10<sup>th</sup> infusion)**



Prednisone 2,5 mg  
HXCQ 400mg, MMF 1g

**Aug 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 15<sup>th</sup> infusion)**



HXCQ 400mg



**Feb 27<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisona 20 mg  
HXCQ 400mg, MMF 3g

**Aug 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 15<sup>th</sup> infusion)**



HXCQ 400mg



**Feb 27<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisone 20 mg  
HXCQ 400mg, MMF 3g

**May 19<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 3<sup>rd</sup> infusion)**



Prednisone 15 mg  
HXCQ 400mg, MMF 2g

**Feb 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 10<sup>th</sup> infusion)**



Prednisone 2,5 mg  
HXCQ 400mg, MMF 1g

**Aug 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 15<sup>th</sup> infusion)**



HXCQ 400mg



**Feb 27<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisone 20 mg  
HXCQ 400mg, MMF 3g

**Aug 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 15<sup>th</sup> infusion)**



HXCQ 400mg



**Feb 27<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisone 20 mg<sup>2</sup>  
HXCQ 400mg, MMF 3g

**May 19<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 3<sup>rd</sup> infusion)**



Prednisone 15 mg  
HXCQ 400mg, MMF 2g

**Feb 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 10<sup>th</sup> infusion)**



Prednisone 2,5 mg  
HXCQ 400mg, MMF 1g

**Aug 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 15<sup>th</sup> infusion)**



HXCQ 400mg

# CLASI

## Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index

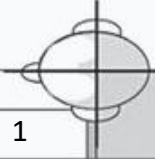
Atividade e Dano Cutâneo

activity			damage		
Anatomical Location	Erythema	Scale/Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/Atrophy/Panniculitis	Anatomical Location
	0-absent 1-pink; faint erythema 2- red; 3-dark red; purple/violaceous/ crusted/ hemorrhagic	0-absent; 1-scale 2-verrucous/ hypertrophic	0-absent, 1-dyspigmentation	0 – absent 1 – scarring 2 – severely atrophic scarring or panniculitis	
Scalp	1	1		See below	Scalp
Ears	1	0			Ears
Nose (incl. malar area)	0	0			Nose (incl. malar area)
Rest of the face	0	0			Rest of the face
V-area neck (frontal)	0	1			V-area neck (frontal)
Post. Neck &/or shoulders	0	1			Post. Neck &/or shoulders
Chest	0	1			Chest
Abdomen	0	0			Abdomen
Back, buttocks	0	1			Back, buttocks
Arms	1	1			Arms
Hands	1	1			Hands
Legs	1	1			Legs
Feet	0	0			Feet

Mucous membrane		Dyspigmentation	
Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)		Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient – tick appropriate box)	
0-absent; 1-lesion or ulceration		0	
		<input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score above remains) <input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts at least 12 months (dyspigmentation score is doubled)	

Alopecia	
Recent Hair loss (within the last 30 days / as reported by patient)	
1-Yes 0-No	1



NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both

Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.

Alopecia (clinically not obviously scarred)		Scarring of the scalp (judged clinically)	
0-absent 1-diffuse; non-inflammatory 2-focal or patchy in one quadrant; 3-focal or patchy in more than one quadrant		1	
		0- absent 3- in one quadrant 4- two quadrants 5- three quadrants 6- affects the whole skull	

Total Activity Score (For the activity score please add up the scores of the left side i.e. for Erythema, Scale/Hypertrophy, Mucous membrane involvement and Alopecia)	7	Total Damage Score (For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Atrophy/Panniculitis and Scarring of the Scalp)	
---	---	---	--



**Feb 27<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisone 20 mg  
HXCQ 400mg, MMF 3g

- ✓ SLEDAI 2
- ✓ **CLASI 36**
- ✓ BILAG:
  - Severe same
  - Mild same

**Aug 22<sup>nd</sup>, 2024**  
**(Before 15<sup>th</sup> infusion)**



HXCQ 400mg

- ✓ SLEDAI 2
- ✓ **CLASI 7**
- ✓ BILAG:
  - Severe: not present
  - Mild: improving

## Outros casos

Refratários a DMARDS

Naive de biológicos



MMP, 27 a, LES desde 17 anos



## MMP, 27 a, LES desde 17 anos

**Feb 23<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisona 20 mg,  
HXCQ 400mg, AZA 200mg

**May 25<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 3<sup>rd</sup> infusion)**





# MMP, 27 a, LES desde 17 anos

***Feb 23<sup>th</sup>, 2023  
(Before 1<sup>st</sup> infusion)***



***May 25<sup>th</sup>, 2023  
(Before 3<sup>rd</sup> infusion)***



## MMP, 27 a, LES desde 17 anos

**Feb 23<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



**May 25<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 3<sup>rd</sup> infusion)**





# MMP, 27 a, LES desde 17 anos

***Feb 23<sup>th</sup>, 2023  
(Before 1<sup>st</sup> infusion)***



***May 25<sup>th</sup>, 2023  
(Before 3<sup>rd</sup> infusion)***





# MMP, 27 a, LES desde 17 anos

***Feb 23<sup>th</sup>, 2023  
(Before 1<sup>st</sup> infusion)***



***May 25<sup>th</sup>, 2023  
(Before 3<sup>rd</sup> infusion)***



# MMP, 27 a, LES desde 17 anos

***Feb 23<sup>th</sup>, 2023  
(Before 1<sup>st</sup> infusion)***



***May 25<sup>th</sup>, 2023  
(Before 3<sup>rd</sup> infusion)***





## MMP, 27 a, LES desde 17 anos

**Feb 23<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



**May 25<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 3<sup>rd</sup> infusion)**





# MMP, 27 a, LES desde 17 anos

**Feb 23<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisone 20 mg,  
HXCQ 400mg, AZA 200mg

**May 25<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 3<sup>rd</sup> infusion)**



Prednisone 15 mg,  
HXCQ 400mg, AZA 150mg

**Jan 15<sup>th</sup>, 2024**  
**(Before 7<sup>th</sup> infusion)**



HXCQ 400mg



# MMP, 27 a, LES desde 17 anos

**Feb 23<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



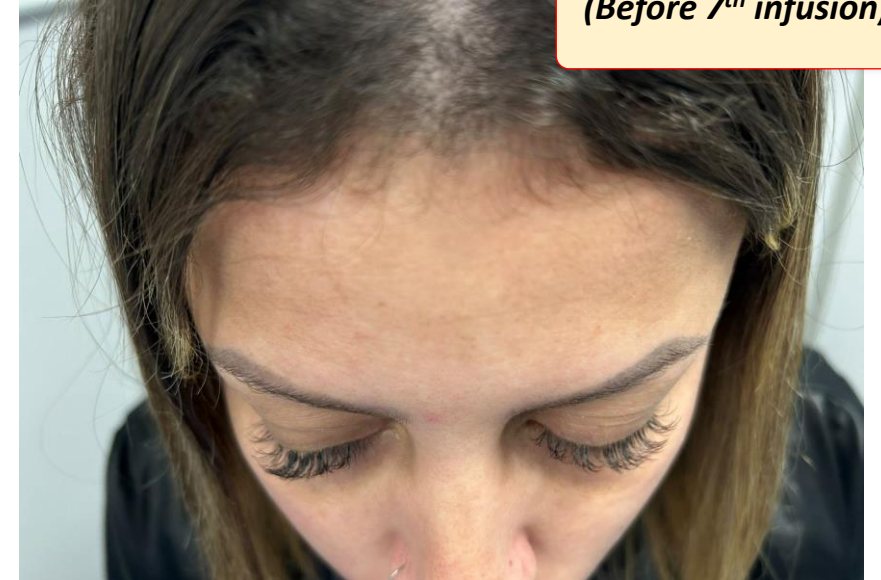
Prednisone 20 mg,  
HXCQ 400mg, AZA 200mg

**May 25<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 3<sup>rd</sup> infusion)**



Prednisone 15 mg,  
HXCQ 400mg, AZA 150mg

**Jan 15<sup>th</sup>, 2024**  
**(Before 7<sup>th</sup> infusion)**



HXCQ 400mg

# FRS, 54 a, LES desde 33 anos

**Aug 7<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisone 10 mg,  
HXCQ 400mg, MMF 2g,  
Dapsone 50 mg

**Jan 8<sup>th</sup>, 2024**  
**(Before 4<sup>th</sup> infusion)**



Prednisone 5 mg,  
HXCQ 400mg, MMF 2g



# FRS, 54 a, LES desde 33 anos

*Aug 7<sup>th</sup>, 2023  
(Before 1<sup>st</sup> infusion)*



Prednisone 10 mg,  
HXCQ 400mg, MMF 2g,  
Dapsona 50 mg

*Jan 8<sup>th</sup>, 2024  
(Before 4<sup>th</sup> infusion)*



Prednisone 5 mg,  
HXCQ 400mg, MMF 2g

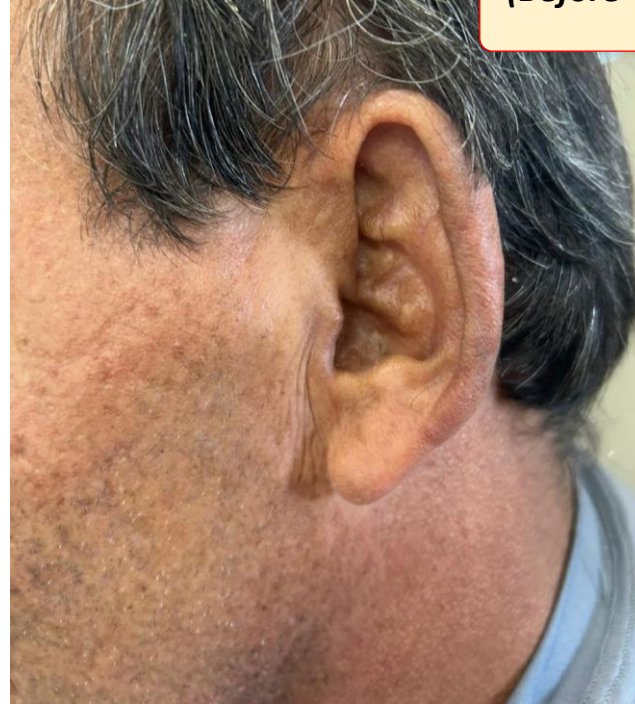
# FRS, 54 a, LES desde 33 anos

**Aug 7<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisone 10 mg,  
HXCQ 400mg, MMF 2g,  
Dapsona 50 mg

**Jan 8<sup>th</sup>, 2024**  
**(Before 4<sup>th</sup> infusion)**



Prednisone 5 mg,  
HXCQ 400mg, MMF 2g



# FRS, 54 a, LES desde 33 anos

**Aug 7<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisone 10 mg,  
HXCQ 400mg, MMF 2g,  
Dapsona 50 mg

**Jan 8<sup>th</sup>, 2024**  
**(Before 4<sup>th</sup> infusion)**



Prednisone 5 mg,  
HXCQ 400mg, MMF 2g

# FRS, 54 a, LES desde 33 anos

**Aug 7<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



Prednisone 10 mg,  
HXCQ 400mg, MMF 2g,  
Dapsona 50 mg

**Aug 7<sup>th</sup>, 2023**  
**(Before 1<sup>st</sup> infusion)**



**"Dra, vem cá! Depois  
de anos a minha unha  
está voltando"**

**Jan 8<sup>th</sup>, 2024**  
**(Before 4<sup>th</sup> infusion)**



Prednisone 5 mg,  
HXCQ 400mg, MMF 2g



## Paciente MOBS





## Paciente MOBS





## Paciente MOBS



## Paciente MOBS







*luciana.seguro@hc.fm.usp.br*

Metamorfoses, de Eduardo Kobra  
Prédio dos Ambulatórios HCFMUSP

**UAT 154**

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

**RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC**

**39ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**29/04/2025**



- **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)
- **Indicação de uso:** Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) positivo para autoanticorpos com 18 anos ou mais, em uso de terapia tripla com hidroxicloroquina + corticosteroide (prednisona  $\geq 7,5$  mg/dia ou equivalente) + imunossupressor (azatioprina, micofenolato ou metotrexato), com intolerância ou falha após 24 semanas de tratamento, em atividade moderada a grave, com um dos seguintes critérios: SLEDAI-2K  $\geq 10$ ; CLASI  $\geq 10$ .
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Inexistem outros imunobiológicos no Rol para essa indicação. O tratamento atual consiste, em regra, em medicamentos orais, sem cobertura obrigatória pelos planos de saúde.

O anifrolumabe é eficaz e seguro como tratamento de adição para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), com moderada a alta atividade da doença, e com falha ao tratamento padrão para esse nível de atividade [terapia tripla (hidroxicloroquina + prednisona  $\geq 7,5$  mg ou equivalente + um imunossupressor)], quando comparado ao tratamento padrão isoladamente?

<b>P</b> (população)	Pacientes com LES com moderada a alta atividade da doença que falharam a terapia tripla à base de antimalárico + corticoide+imunossupressor
<b>I</b> (intervenção)	Anifrolumabe 300 mg intravenoso a cada 28 dias + terapia tripla (hidroxicloroquina + corticosteróide [prednisona $\geq 7,5$ mg ou equivalente] + um imunossupressor)
<b>C</b> (comparadores)	Placebo + Terapia tripla (hidroxicloroquina + corticosteróide [prednisona $\geq 7,5$ mg ou equivalente] + um imunossupressor)
<b>O</b> (desfecho)	<p><u>Desfechos Primários:</u> Resposta ao tratamento (BICLA); Redução na atividade da doença do lúpus (LLDAS); Atividade da doença pelo SLEDAI; Atividade da doença pelo SRI-4; Prevenção do agravamento da doença (BILAG); e Eventos adversos sérios.</p> <p><u>Desfechos Secundários:</u> Qualidade de vida (SF-36); Redução na dose de corticosteróides; Resposta ao tratamento (proteinúria <math>&lt; 0,25</math> g em 24 h; sistema de índice BILAG de C, pontuação SLEDAI <math>\leq 2</math> ou 3); e, Redução na atividade cutânea da doença (CLASI).</p>
<b>T</b> (tipos de estudos)	- Revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise que incluam ECRs fase III; e, - Estudos primários: ECRs de fase III. Na ausência desses, poderão ser incluídos estudos observacionais comparados bem delineados e com seguimento mínimo de um ano, bem como RS que incluam estudos observacionais comparativos que apresentem o comparador e desfechos de interesse.

- ❑ Segundo o Relatório de Análise Crítica (RAC), não foi identificada nenhuma revisão sistemática que respondesse à pergunta de pesquisa.
  - As revisões sistemáticas incluídas pelo Proponente comparavam o anifrolumabe com outros imunobiológicos ou incluíram ensaios clínicos de fase II (MUSE).
  
- ❑ Os Pareceristas selecionaram três ensaios clínicos, com ressalvas, pois **tais estudos não incluíram exclusivamente pacientes em terapia tripla e não foi possível determinar com precisão a proporção de pacientes em terapia tripla** com base nas características basais apresentadas nos estudos.
  - Os pacientes estavam em tratamento estável com pelo menos um medicamento das seguintes classes terapêuticas: corticosteroides, antimaláricos e/ou imunossupressores.
  
- ❑ Releva-se que **os resultados dos estudos não foram estratificados de forma a diferenciar pacientes em terapia única, dupla ou tripla.**

❖ Os estudos selecionados para análise das evidências foram:

❑ **TULIP-1** (Furie et al., 2019):

- Avaliou a eficácia e a segurança do anifrolumabe em pacientes com LES ativo de moderado a grave;
- Cerca de 60%-70% dos participantes em terapia tripla.

❑ **TULIP-2** (Morand et al., 2020):

- Avaliou a eficácia do anifrolumabe após resultados não conclusivos no TULIP-1, que não alcançou o ponto final primário esperado;
- Cerca de 50% dos participantes em terapia tripla.

❑ **TULIP-LTE** (Kalunian et al., 2023):

- Estudo de extensão que investigou a segurança e a tolerabilidade a longo prazo do anifrolumabe em pacientes com LES moderado a grave que completaram os estudos TULIP-1 e TULIP-2.



## Características dos estudos incluídos na análise dos Pareceristas:

## TULIP-1 (Furie et al., 2019)

Desenho	ECR, fase 3, duplo cego e multicêntrico
População	Pacientes com LES ativo (n=457)
	Idade média entre 41 e 42 anos e 92% do sexo feminino
Intervenção	Anifrolumabe + tratamento padrão (n=273)
Comparador	Placebo + terapia padrão (n=184)
Desfechos	<p><b><u>Desfecho Primário:</u></b> Proporção de pacientes com resposta no índice <b>SRI-4</b> na semana 52</p> <p><b><u>Desfechos Secundários:</u></b> Redução sustentada de corticosteroides; melhora de manifestações cutâneas (índice CLASI); redução na taxa de surtos (<i>flare rate</i>) e resposta no índice BICLA; e eventos adversos</p>

## Características dos estudos incluídos na análise dos Pareceristas:

## TULIP-2 Morand et al. (2020)

Desenho	ECR, fase 3, multicêntrico
População	Pacientes com LES ativo (n=362)
	Idade média foi de 41,1 anos (controle) e de 43,1 anos no anifrolumabe, sendo 93% do sexo feminino
Intervenção	Anifrolumabe + tratamento padrão (n=180)
Comparador	Placebo + terapia padrão (n=182)
Desfechos	<p><b><u>Desfecho Primário:</u></b> Resposta no índice BICLA na semana 52</p> <p><b><u>Desfechos Secundários:</u></b> Redução sustentada de corticosteroides, melhora de manifestações cutâneas (índice CLASI), resposta no índice BICLA em pacientes com alta assinatura gênica de interferon, contagem de articulações inchadas ou doloridas na taxa de surtos anuais</p>

## Características dos estudos incluídos na análise dos Pareceristas:

## TULIP-LTE Kalunian et al. (2023)

Desenho	ECR multicêntrico
População	Pacientes com moderado a grave que completaram os estudos TULIP-1 e TULIP-2 (n=547)
	Idade média foi de 41,4 anos (controle) e de 43,4 anos no anifrolumabe, sendo 92% do sexo feminino
Intervenção	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anifrolumabe 300mg (“LTE anifrolumabe”) (n=257)</b></li> <li>• Anifrolumabe 150mg para 300 mg (n=67) + Pacientes que mudaram de placebo para anifrolumabe 300 mg (n=111)</li> </ul>
Comparador	Placebo + terapia padrão (“LTE placebo”) (n=112)
Desfechos	<p><b><u>Desfecho Primário:</u></b> Resposta no índice BICLA na semana 52</p> <p><b><u>Desfechos Secundários:</u></b> Redução sustentada de corticosteroides, melhora de manifestações cutâneas (índice CLASI), resposta no índice BICLA em pacientes com alta assinatura gênica de interferon, contagem de articulações inchadas ou doloridas na taxa de surtos anuais</p>

Os principais resultados obtidos dos estudos TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE, por desfechos relevantes, foram:

- **Desfecho SRI-4 (TULIP-1):** *Ferramenta composta que define a resposta ao tratamento.*
  - não houve significância estatística entre os grupos (diferença -4,2 [IC95% -14,2; 5,8],  $p=0,412$ ).
    - ❖ A certeza da evidência foi baixa.
  
- **Desfecho BICLA (TULIP-1 e TULIP-2):** *A resposta BICLA exigia a redução da atividade da doença de base, sem piora em outros sistemas, sem aumento na pontuação SLEDAI-2K e sem aumento de  $\geq 0,3$  pontos na Avaliação Global do Médico (PGA). Além disso, sem interrupção da intervenção ou uso de medicamentos restritos.*
  - os resultados foram favoráveis ao grupo anifrolumabe nos ensaios TULIP-1 (diferença 10,1 [0,6; 19,7]) e TULIP-2 (diferença 16,3 [6,3; 26,3],  $p=0,001$ ).
    - ❖ A certeza da evidência foi baixa.



## ➤ Eventos adversos graves (TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE):

- os resultados foram favoráveis ao anifrolumabe 300 mg no TULIP-LTE (22,6% *versus* 25%) e no TULIP-1 (14% *versus* 16%).
  - TULIP-2 mostrou maior frequência de **eventos adversos gerais** no grupo anifrolumabe (88,3% *versus* 84,1%).
    - ❖ A certeza da evidência foi baixa.

## ➤ Redução no uso de corticosteroides (TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE):

- TULIP-1: não houve diferença significativa entre os grupos (diferença: 8,9; IC95% -4,1 a 21,9; p=0,180)
  - redução de 41% *versus* 32%.
- TULIP-2 e TULIP-LTE: os pacientes tratados com anifrolumabe reduziram o uso de corticosteroides.
  - TULIP-2: 51,2% *versus* 30,2% (diferença 21,2; IC95% 6,8 a 35,7; p=0,01)
  - TULIP-LTE: 36,4% *versus* 26,8% (9,9% dos pacientes em uso de anifrolumabe 300 mg estavam usando doses >7,5 mg/dia comparado a 29,3% no controle).
    - ❖ A certeza da evidência foi muito baixa.

- **Desfecho CLASI (TULIP-1 e TULIP-2):** *Instrumento específico para avaliar a resposta ao tratamento em pacientes com manifestações cutâneas predominantes, permitindo uma quantificação objetiva das lesões e sua evolução ao longo do tempo.*
  - TULIP-1: não identificou diferença estatística entre os grupos (diferença: 17,0; IC95% -0,31 a 34,3; p=0,054)
  - TULIP-2: proporção maior de pacientes tratados com anifrolumabe 300 mg na melhoria das manifestações cutâneas (diferença: 24,0; IC95% 4,3 a 43,6; p=0,04).
    - ❖ A certeza da evidência foi baixa.
  
- **Desfecho SLEDAI-2K (TULIP-LTE):** *Medida objetiva de atividade da doença. Amplamente validada, classifica a atividade da doença em: inativa (0 pontos), leve (1-5 pontos), moderada (6-10 pontos), alta (11-19 pontos) e muito alta (≥20 pontos).*
  - TULIP-LTE: não encontrou diferença estatística entre os grupos, com pacientes que iniciaram no ECR LTE apresentando escores médios de  $5,1 \pm 3,5$  (anifrolumabe 300 mg) e  $6,0 \pm 4,1$  (controle).
    - ❖ A certeza da evidência foi baixa.

- ❖ O Proponente avaliou o risco de viés dos ECR TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE pela ferramenta **RoB-2.0** como de **baixo risco de viés** em todos os desfechos analisados.
  - ❖ Não realizou a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas no seu dossiê (seria imprescindível a aplicação da ferramenta AMSTAR-2).
- ❖ Os **Pareceristas** também avaliaram os ensaios clínicos pela ferramenta **RoB-2.0**, tendo considerado:
  - Dentre 12 desfechos avaliados, **7 com baixo risco de viés**, **4 com “algumas preocupações”** e **1 com alto risco de viés** (desfecho BICLA no TULIP-2), devido às penalizações nos domínios dados faltantes e viés na seleção dos dados reportados.

- ❖ O Proponente realizou a avaliação de todos os desfechos utilizando o sistema GRADE, atribuindo-lhes alta **certeza de evidência**, com exceção do desfecho "eventos adversos graves", que foi classificado como de moderada **certeza da evidência**.
- ❖ Os Pareceristas avaliaram a **maioria dos desfechos como de baixa certeza da evidência**, com exceção do desfecho **redução de corticosteroides**, que foi avaliado com muito baixa **certeza da evidência**, principalmente devido às penalizações realizadas no domínio risco de viés, evidência indireta e imprecisão.



- ☐ **CDA** (Canadá): Aprovou o reembolso como complemento à terapia padrão para o tratamento de pacientes adultos com LES ativo e positivo para autoanticorpos, com restrições e redução de preço (razão: Alto custo do medicamento em relação ao benefício clínico).
- ☐ **NICE** (Inglaterra): Não pôde fazer uma recomendação porque a AstraZeneca não fez uma submissão de evidências para a avaliação.
- ☐ **PBS** (Austrália): Recomendou com negociação de preço (com base na aceitação de um preço reduzido e na implementação de restrições rigorosas para garantir o uso apropriado).
- ☐ **HAS** (França): Recomendou com ajustes na população-alvo e com negociação de preço (reembolso apenas como terapia complementar ao tratamento padrão em pacientes com LES moderado a grave, com envolvimento cutâneo significativo, e que não respondem ou não podem usar outras opções terapêuticas).
- ☐ **CONITEC** (Brasil) e **SMC** (Escócia): Não avaliado.

- ❑ Os ECRs TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE não incluíram exclusivamente pacientes em terapia tripla, não sendo possível determinar com precisão a proporção de pacientes em terapia tripla com base nos dados dispostos nos estudos.
- ❑ Estima-se que cerca de 60%-70% dos participantes do TULIP-1 e de 50% dos participantes do TULIP-2 estavam em terapia tripla, com base nas tabelas de características basais dos pacientes. Ainda assim, os resultados dos estudos não foram estratificados de forma a diferenciar pacientes em terapia única, dupla ou tripla.
- ❑ Logo, a validade externa dos estudos é restrita, sendo considerada uma evidência indireta, ou seja, aplicável a uma população próxima àquela proposta para a incorporação na DUT, mas não exatamente a mesma.
- ❑ Além disso, os ensaios clínicos apresentaram penalizações no risco de viés para alguns desfechos, e a certeza da evidência variou de baixa a muito baixa, o que exige cautela na interpretação dos resultados com vistas à aplicação prática dos achados.

## Resultados do estudo de custo-utilidade apresentado pelo PROPONENTE:

Comparadores	Resultados (RCUI)
<p>Tratamento padrão com terapia tripla, que inclui:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicloroquina,</li> <li>• Corticosteroides e</li> <li>• um imunossupressor (micofenolato, metotrexato, ciclofosfamida ou azatioprina)</li> </ul>	R\$ 259.225/AVAQ

O modelo foi considerado conservador e alinhado com a DUT proposta, adotando a interrupção do tratamento com anifrolumabe em pacientes que não respondem ao tratamento.

## RESSALVAS:

- Há críticas quanto à validade externa, pois os dados são baseados em ensaios clínicos não representativos da população-alvo;
- Os valores utilizados para alcançar o LLDAS não estão devidamente referenciados;
- A abordagem de custos foi considerada inadequada para o contexto da ANS, uma vez que a terapia padrão é composta por medicamentos orais não custeados pela saúde suplementar;
- Houve superestimação dos custos com eventos adversos, falta de transparência nos custos de hospitalização;
- Erros e inconsistências na planilha eletrônica e após correções os pareceristas **alteraram a RCUI para R\$ 271.388,15/AVAQ.**



## AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

Itens	Resultados
<b>Comparadores:</b>	Tratamento Padrão.
<b>População-alvo:</b>	Média anual de 1.987 pacientes
<b>Difusão (três cenários):</b>	<p>I - Progressiva de 25% a 45% no 5º ano  II - Progressiva de 40% a 80% no 5º ano  III - Progressiva de 15% a 25% no 5º ano</p> <p>Média anual de pacientes tratados com a tecnologia varia, com valores de 398; 680; 228 a depender do cenário de cálculo.</p>
<b>Impacto orçamentário incremental:</b>	<p>I - R\$ 129,4 milhões em 5 anos; R\$ 25,9 milhões média anual  II – R\$ 221,1 milhões em 5 anos; R\$ 44,2 milhões média anual  III - R\$ 74,2 milhões em 5 anos; R\$ 14,8 milhões média anual</p>

## Considerações sobre a AIO:

- O recálculo da ANS utilizou os mesmos cenários de difusão apresentados pelo proponente;
- Houve diferença nos parâmetros da composição do cálculo da população elegível, sobretudo na proporção de pacientes em uso de prednisona  $\geq 7,5$  mg/dia (ou equivalente), cujo dado de origem estava sendo utilizado de forma equivocada pelo proponente: com a correção no cálculo da proporção apresentada pelo proponente - passou de 40,2% para 21,18% e, por esta razão, **a estimativa da população calculada pelo parecerista ficou menor;**
- Em consulta à especialista na área (reumatologia), considera-se que existe incerteza sobre a real taxa de incorporação, **sendo que o cenário mais agressivo - incorporação rápida, com taxa inicial de 40%, com aumento anual de 10% - seja o cenário mais provável**, visto que nos estudos um percentual importante dos pacientes não estava com terapia otimizada (tripla), e que mesmo com os critérios estabelecidos na DUT pode ocorrer uma "prescrição por disponibilidade"

- ❑ A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do anifrolumabe para tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), com moderada a alta atividade da doença, e com falha ao tratamento, é baseada em três ensaios clínicos (TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE), com **certeza da evidência baixa para a maioria dos desfechos**.
- ❑ Os achados foram favoráveis ao anifrolumabe em relação à resposta ao tratamento (índice BICLA) identificada nos estudos TULIP-1 e TULIP-2 (baixa certeza da evidência); redução do uso de corticosteroides, segundo os estudos TULIP-2 e TULIP-LTE (certeza da evidência muito baixa); e respostas CLASI encontrados no TULIP-2 (baixa certeza da evidência).
- ❑ A ocorrência de eventos adversos graves foi menor em pacientes do grupo anifrolumabe, os quais também apresentaram menor interrupção do tratamento devido a eventos severos (2,8% vs. 7,1% - TULIP-2) (baixa certeza da evidência).

- ❑ Contudo, para os desfechos SLEDAI-2K (TULIP-LTE), CLASI e SRI-4 (ambos no TULIP-1), não houve diferença com significância estatística entre os resultados (baixa certeza da evidência), e não foram identificados estudos que tenham avaliado os demais desfechos relevantes (LLDAS, BILAG e Qualidade de vida - SF-36).
- ❑ Ademais, os estudos possuem fragilidades significativas quanto à representatividade da população-alvo proposta para a incorporação. Assim, há limitações que agregam incertezas à análise. Ressalta-se que não há no dossiê uma discussão sobre essas limitações e suas implicações para os resultados obtidos.
- ❑ Em relação à análise econômica apresentada pelo proponente após a correção de dados da planilha, a incorporação da tecnologia traria incremento de R\$ 271.388/AVAQ.
- ❑ Em relação ao impacto orçamentário, a partir da inclusão da tecnologia, estimou-se um acréscimo de custos de R\$ 44,2 milhões em média, ao ano num cenário em que a incorporação atingisse difusão progressiva de 40% a 80% em 5 anos.





DISQUE ANS  
0800 701 9656



Formulário eletrônico  
[www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans)



Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)

39ª Reunião Técnica - COSAÚDE

29/04/2025

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANA LÚCIA SILVA MARÇAL PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANNA SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	ANTONIO PAZIN FILHO	NATS - HCFMRP-USP
7	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
12	CAROLINA DE SOUZA LEAL	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME.
13	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
14	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
15	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
16	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
17	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	CRISTINA NOBUKO ONO	ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
19	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
20	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
21	EDGARD TORRES DOS REIS NETO	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO / ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
22	EMILIA INOUE SATO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
23	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS

24	FERNANDA VAISMAN BALIEIRO	INCA
25	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
26	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
27	HENRIQUE HELSON HERTER DALMOLIN	ABRASTA
28	ISABELA PASA	SBGM / HUSM-UFSM
29	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
30	JOAO HENRIQUE VOGADO ABRAHAO	CONASS
31	JULIA SIMÕES CORREA GALENDI	NATS UB
32	LELIA MARIA DE ALMEIDA CARVALHO	LELIA MARIA DE ALMEIDA CARVALHO
33	LEONARDO MOTTA SOARES	LEONARDO MOTTA SOARES
34	LUCIANA PARENTE COSTA SEGURO	HCFMUSP
35	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
36	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
37	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
38	MARIA CECÍLIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG - ASSOC DOS FAM AMIG E P DOENÇAS GRAVES
39	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH
40	MARIO HENRIQUE BURLACCHINI DE CARVLAHO	FEBRASGO/AMB E ILUMINA
41	MARTA SUNDFELD	ANS
42	MÍRIAN CARVALHO LOPES	ANS
43	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
44	RAFAEL SELBACH SCHEFFEL	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA
45	RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS
46	RICARDO DOS SANTOS SIMÕES	NATS UB
47	RODRIGO AMBROSIO FOCK	SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA
48	ROGÉRIO HOEFER	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
49	RÔMULO BEZERRA MARQUES	FEBRARARAS- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS
50	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH
51	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
52	TALITA GARRIDO DE ARAUJO	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA

53	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
54	THIAGO BUENO DE OLIVEIRA	SBOC - SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA
55	VANIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS