

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Anifrolumabe para o tratamento de lupus 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 lupus 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 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 condene 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/FENASAÚDE) 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 (SINOOG) - 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



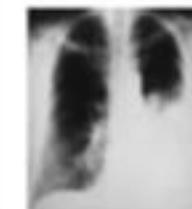
Fenômeno Raynaud



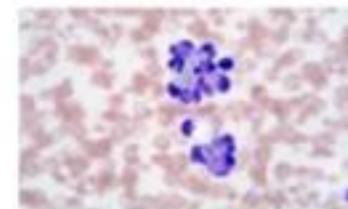
Vasculite



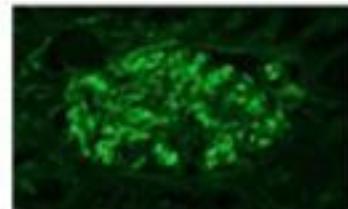
Doença cardiovascular



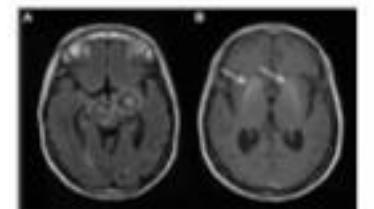
Pleurite



Alterações hematológicas



Doença Renal



Neuropsiquiátrico

Mucocutâneas

Musculoesqueléticas

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



Lúpus
Discide



Alopecia



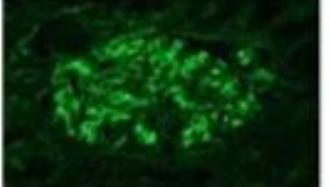
Artrite



Vasculite



Doença
cardiovascular



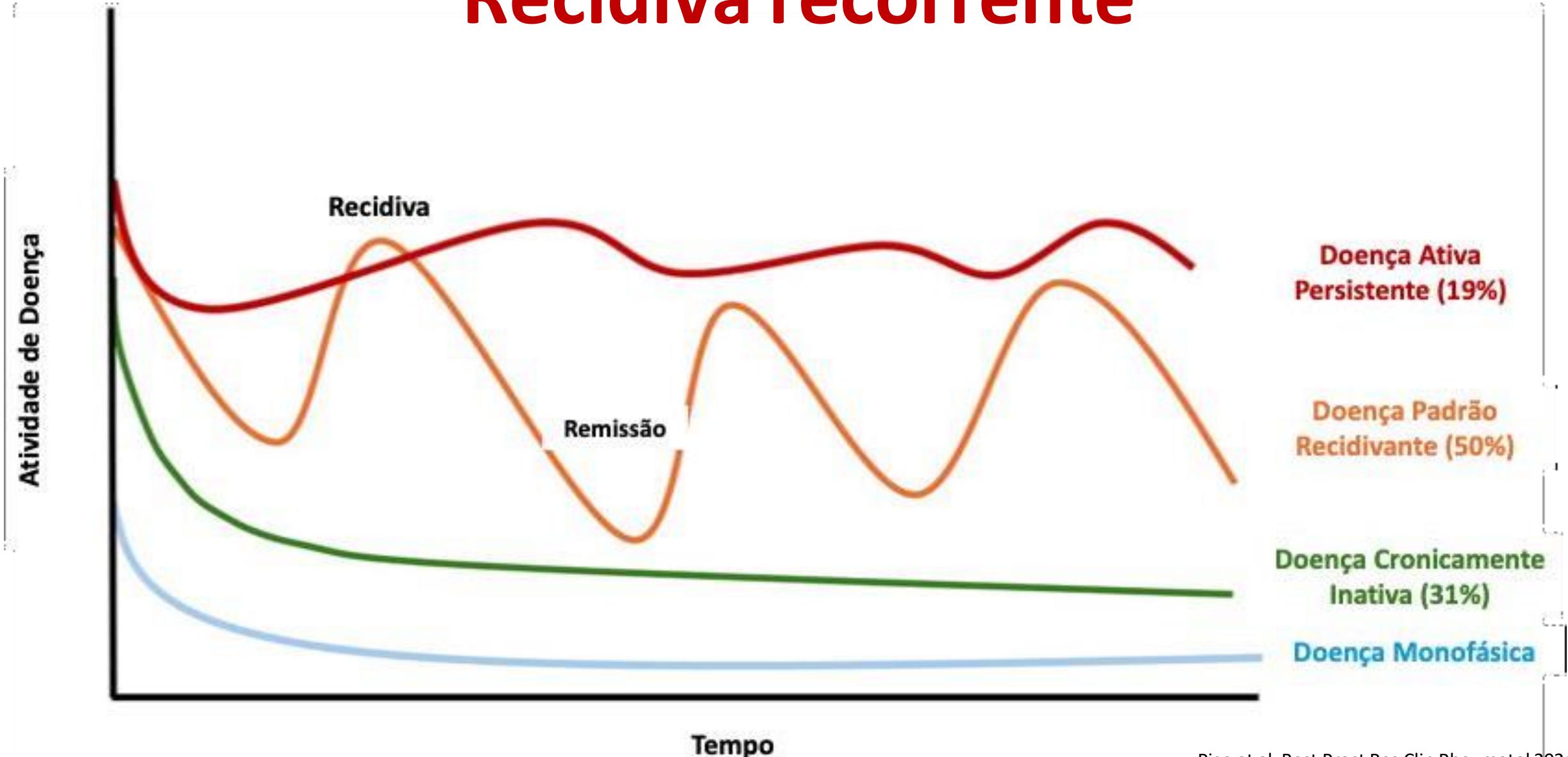
Doença Renal

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

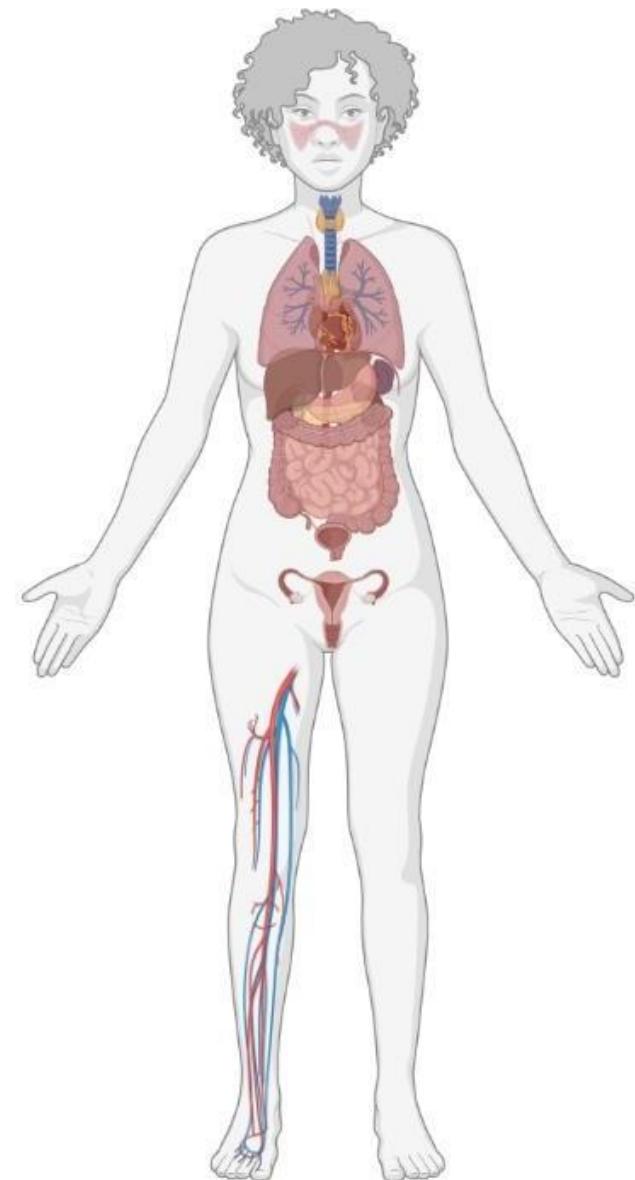
Atual: Prednisona 10mg/d, HCQ e Azatioprina Prévio: Metotrexate, Leflunomida



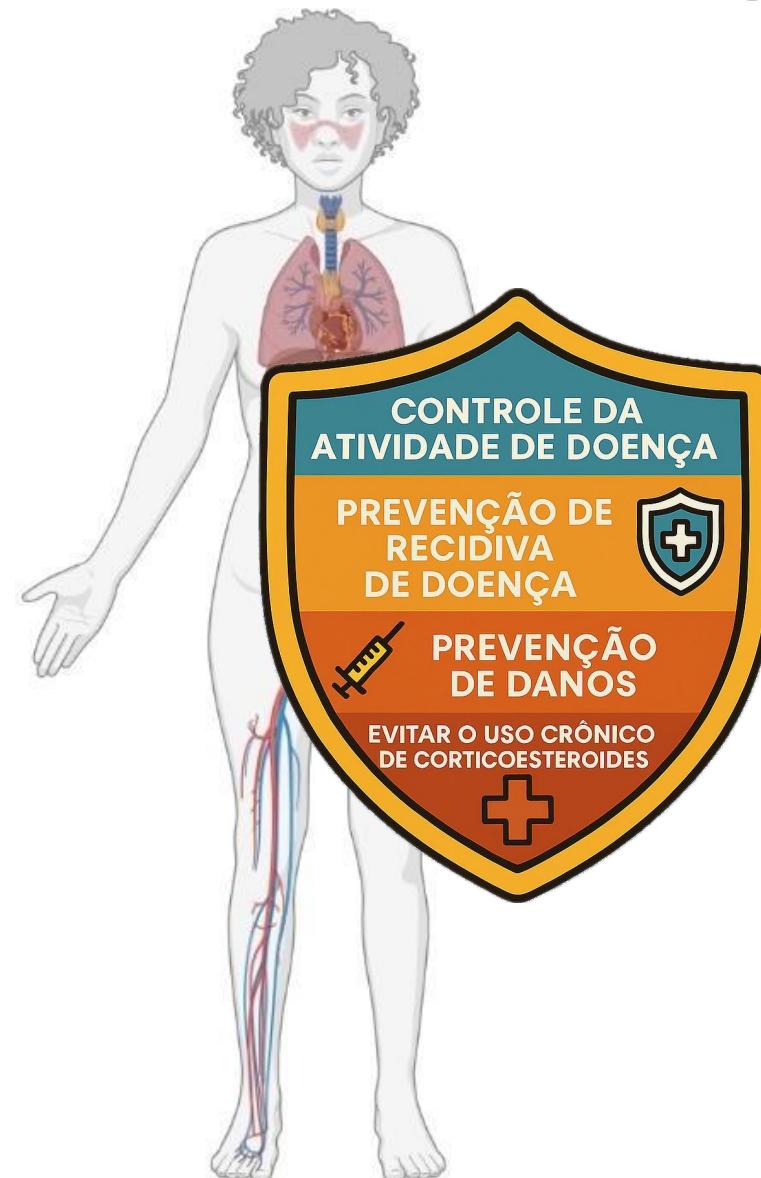
Maioria das Pessoas com LES Recidiva recorrente



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



Artrite
Miosite
Cilindrúria
Hematúria
Leucocitúria
Proteinúria



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

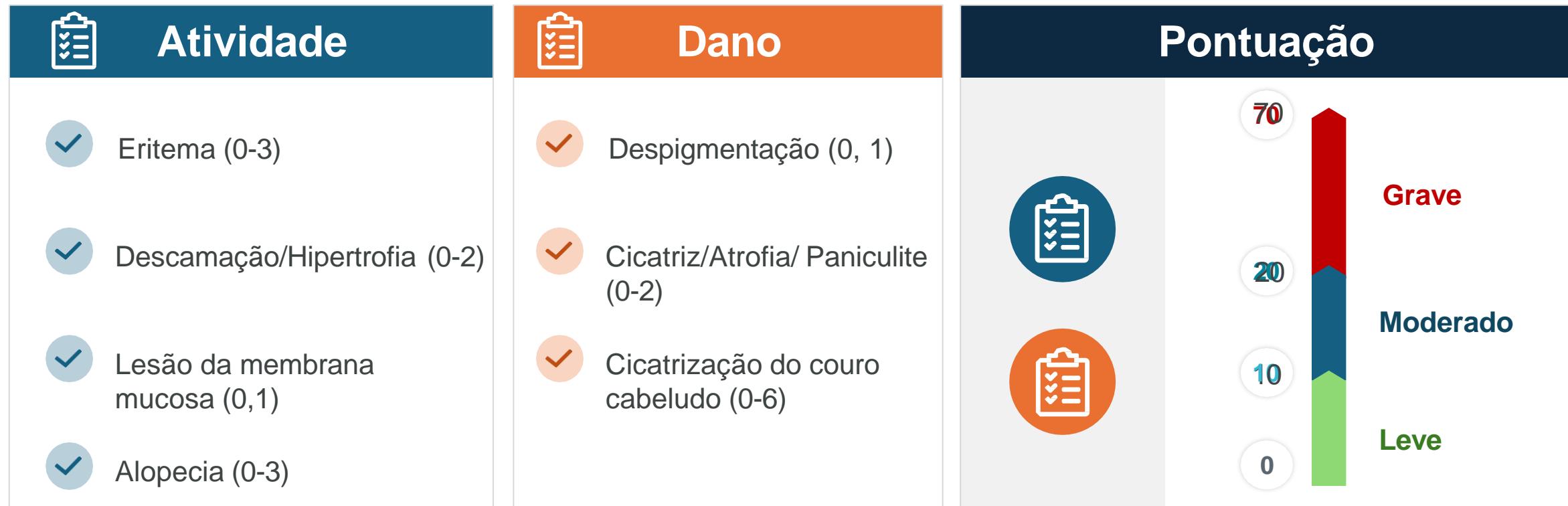


Febre
Plaquetopenia
Leucopenia

Métricas específicas – Pele

CLASI

Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index



Alvos da Prática Clínica

Baixa atividade de doença

LLDAS

SLEDAI-2K $\leq 4^*$

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

Imunossupressor Dose estável, incluindo biológicos

PGA ≤ 1

Avaliação Global do Médico

Escala analógica visual de atividade



*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 ≤ 1

Definitions of Remission in SLE

DORIS

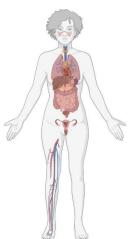
=0

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

Dose estável, incluindo biológicos

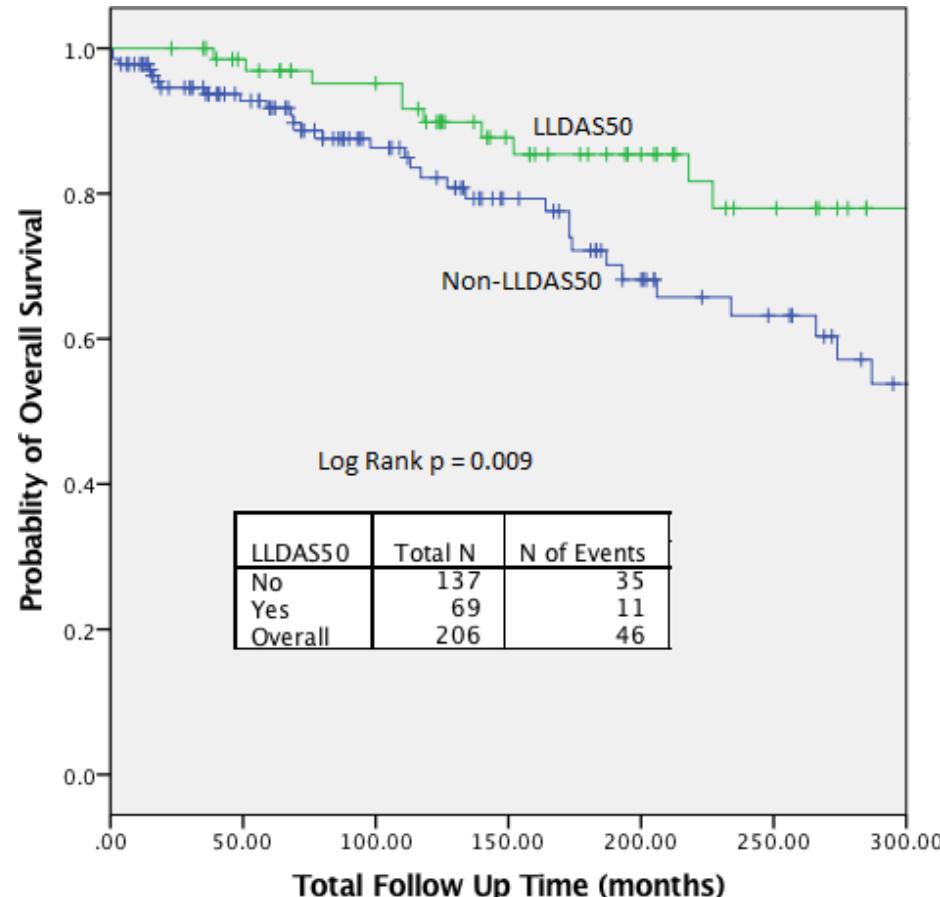
< 0,5

*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.

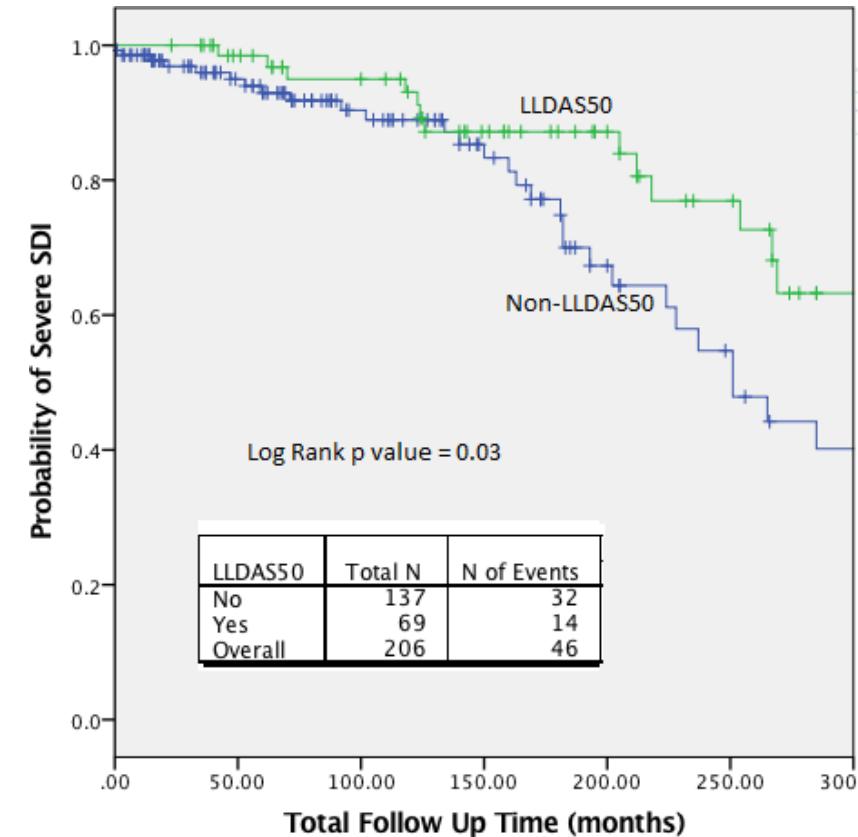


Baixa atividade de doença
LLDAS

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

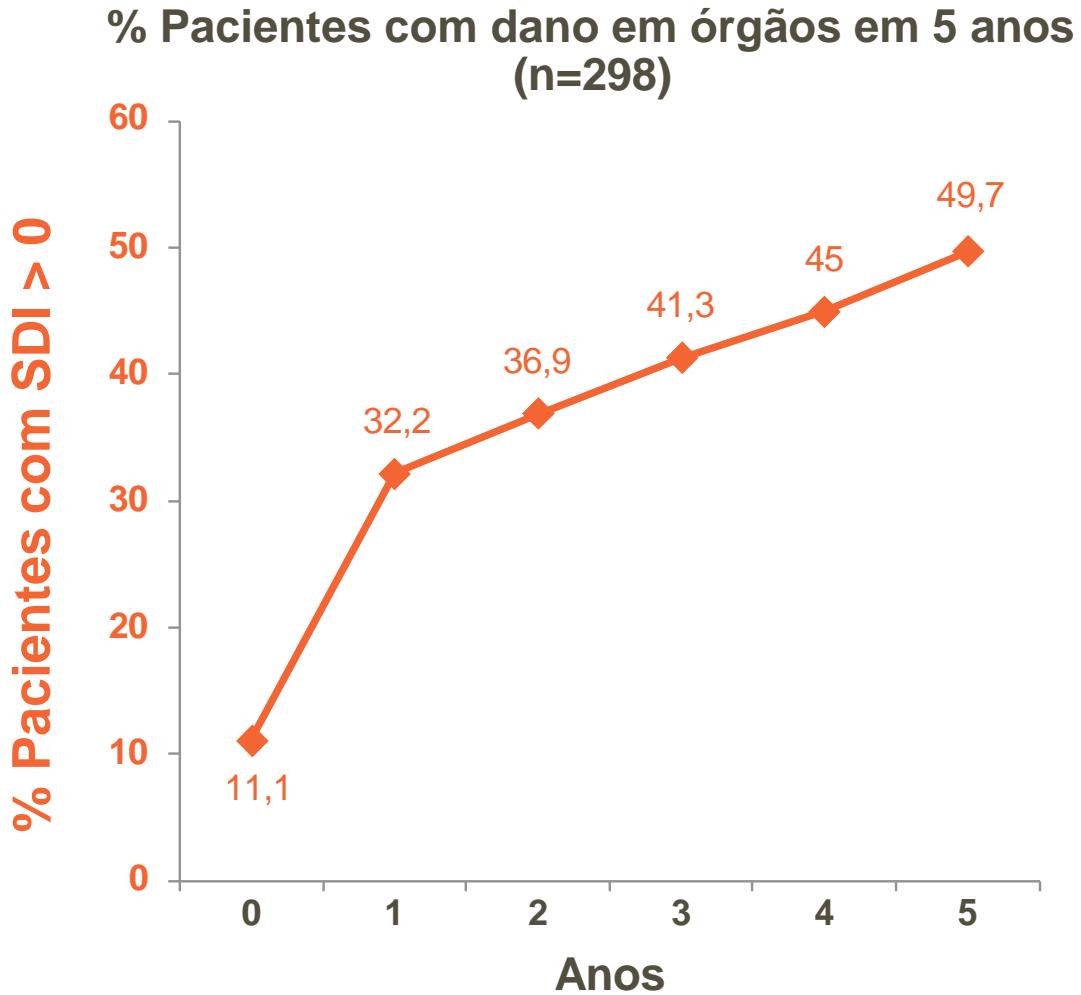
	RR	
Mok et al, 2005	3.65	1.52-8.76
Fernandez et al, 2007	1.20	1.00 – 1.44
Cardoso et al, 2008	1.35	1.16-1.57
Urowitz et al, 2008	1.24	1.14-1.35
Chambers et al, 2009	1.40	1.14-1.72
Jonsen et al, 2011	1.48	1.37-1.60
Gafter-Gvili et al, 2013	1.28	1.08-1.50
Telles et al, 2013	1.40	1.08-1.82
Bruce et al,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

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

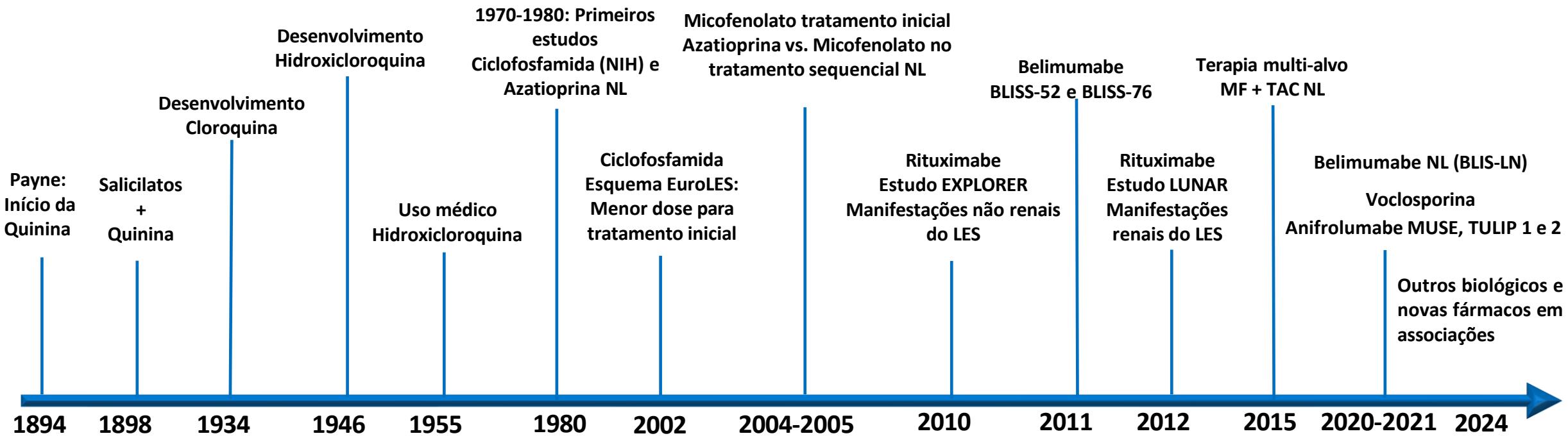
Maioria dos Danos no LES são relacionados ao Corticoide (CE)



Causa de danos a órgãos	< 1 ano	< 15 anos
Tempo		
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

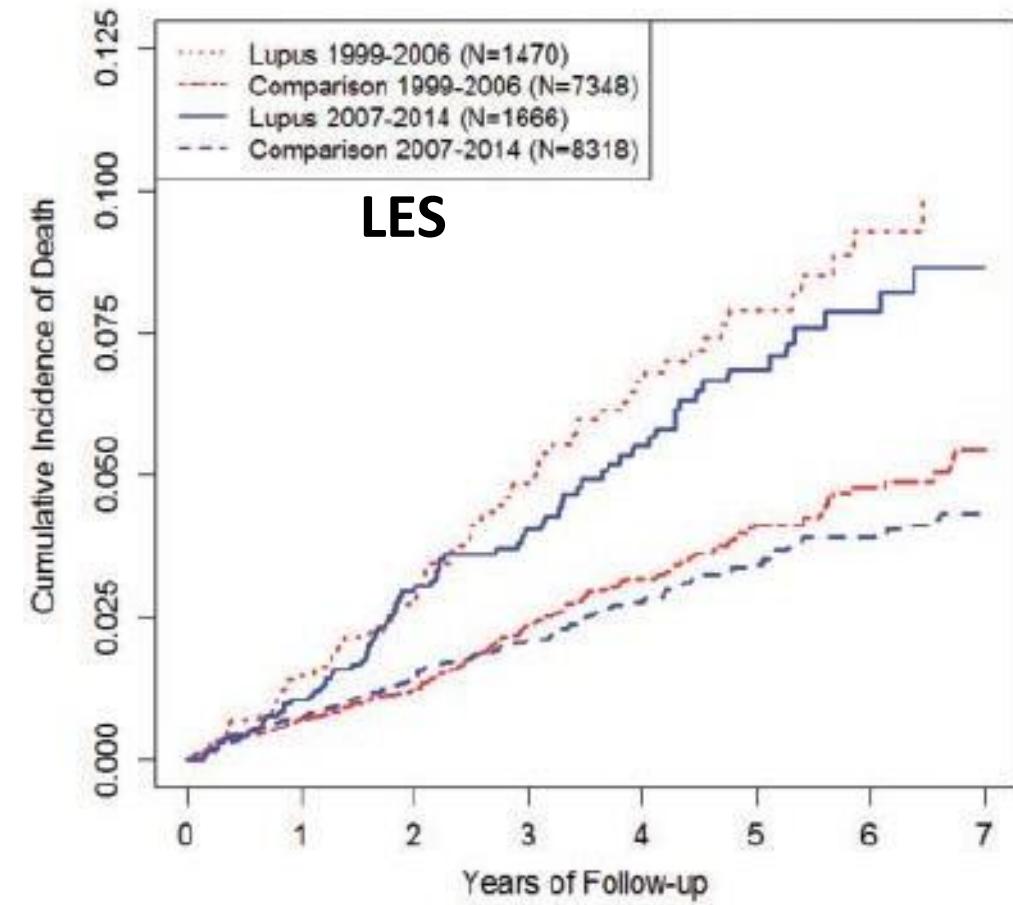
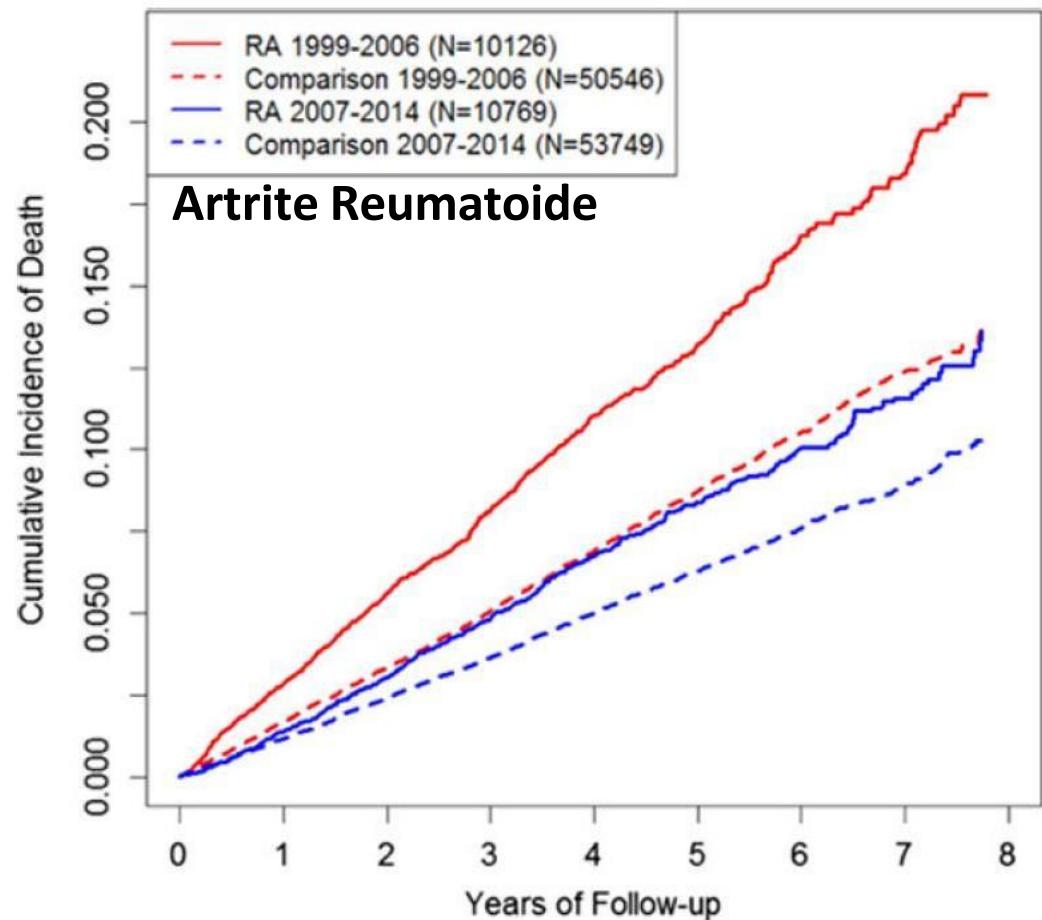
Secuquinumabe
Ustequinumabe
Risanquisumabe
Ixequizumabe
Guselcumabe

Prognóstico

SCIENCE
Journal of the American Medical Association



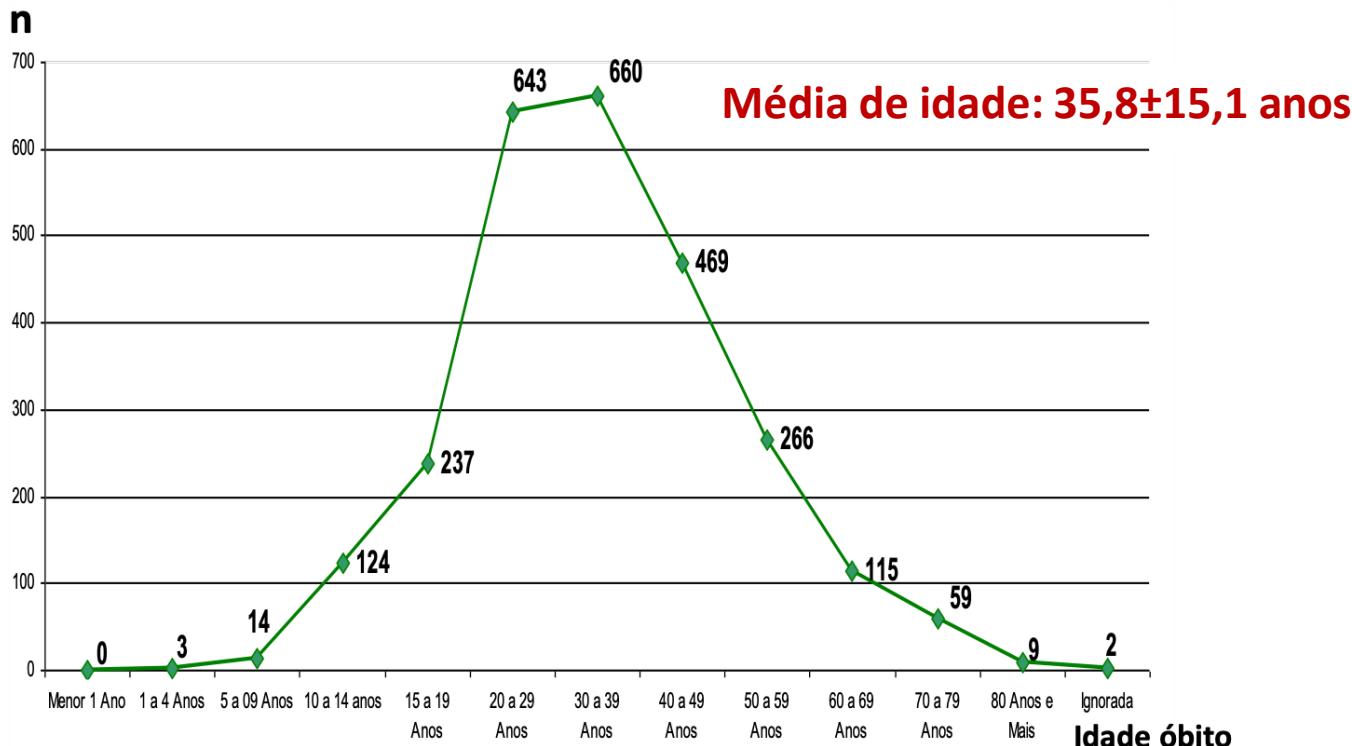
Mortalidade no LES NÃO melhorou



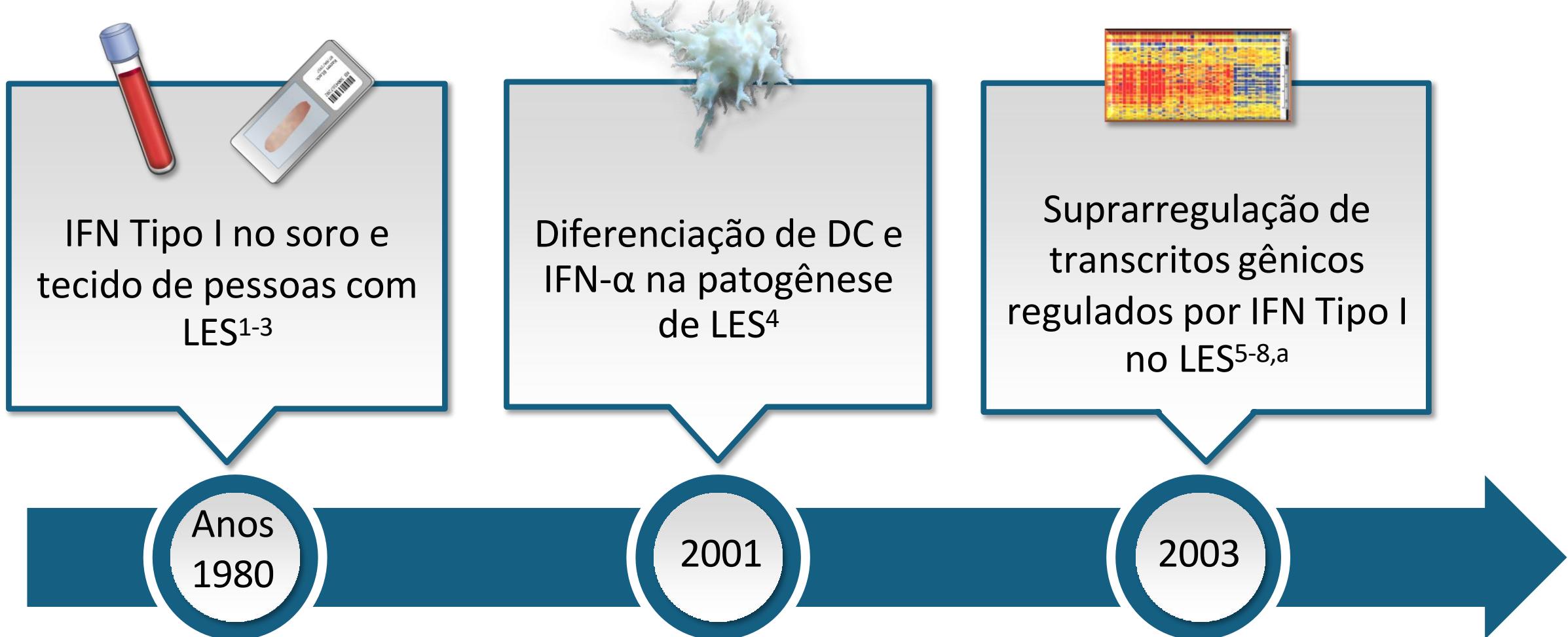
Prognóstico

Análise atestados de óbito 1985-2007

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

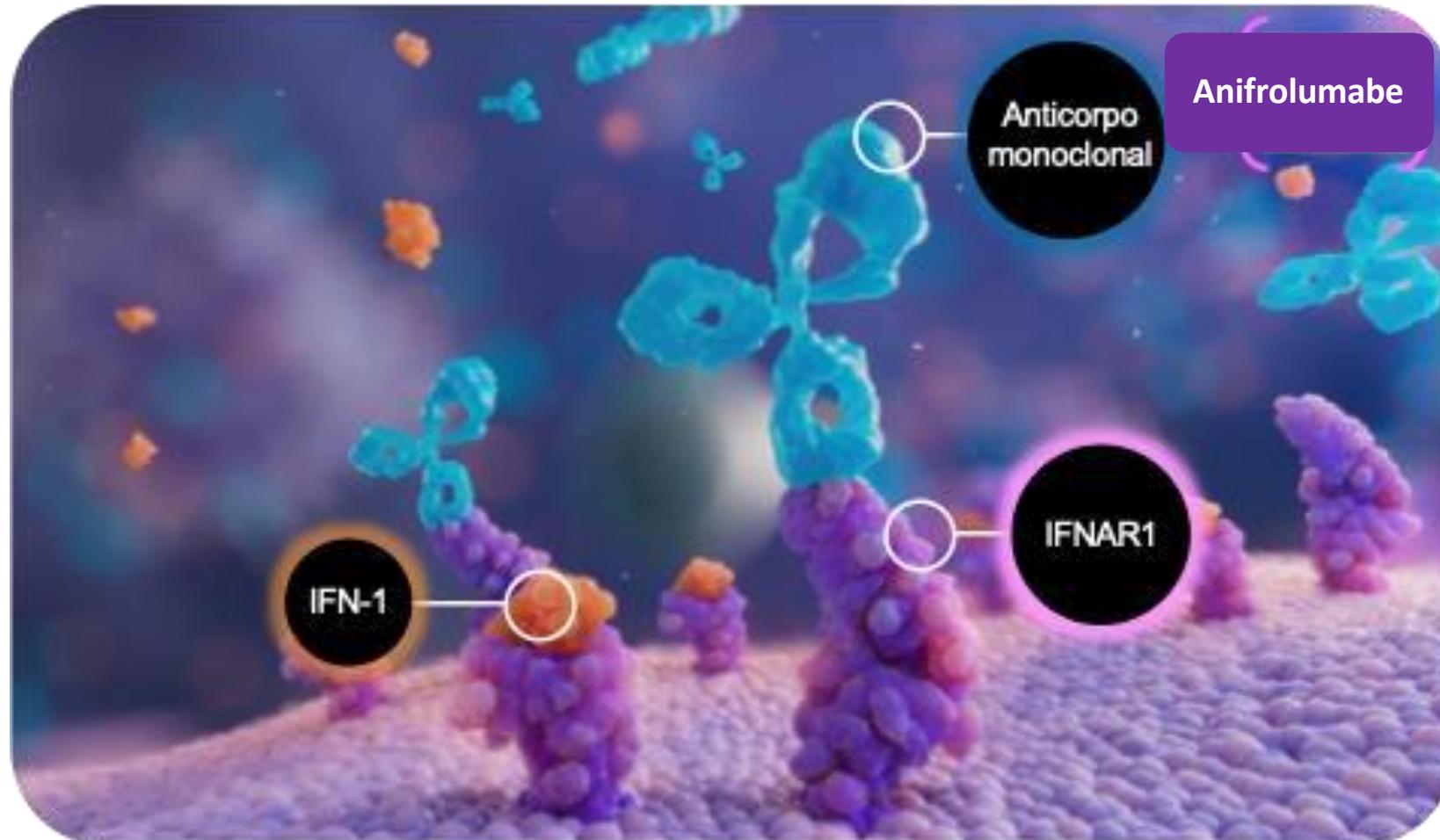


Descoberta Novos Mecanismos IFN Tipo I na fisiopatologia de LES



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

Possibilidade Novas Tecnologias Anti-IFN



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

Anifrolumabe

Principais Desfechos

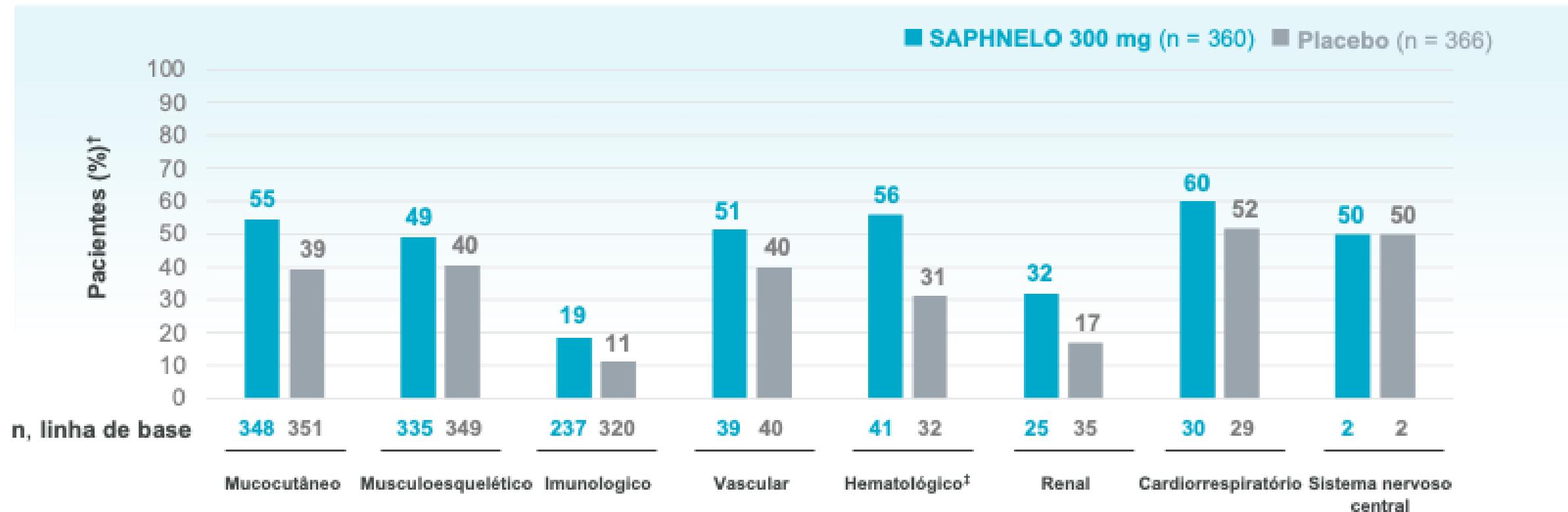


Anifrolumabe

Resposta atividade de doença por domínios

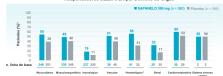


Respondedores SLEDAI-2K por Domínio de Órgão*

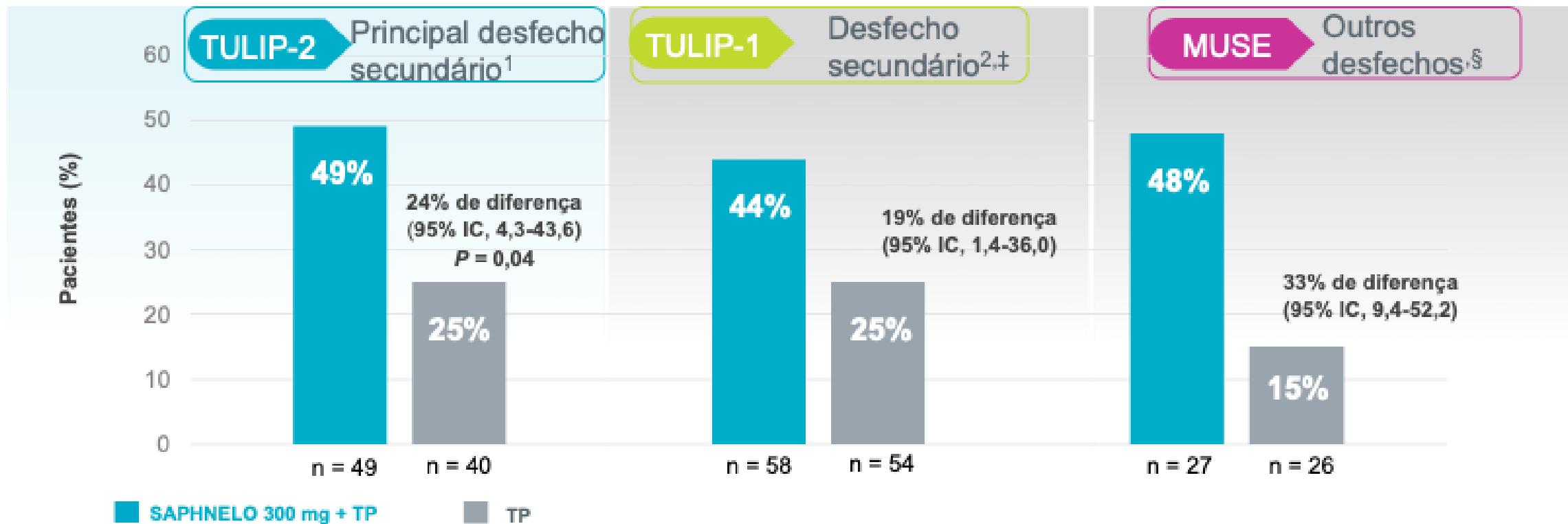


Anifrolumabe

Resposta atividade de doença por domínios



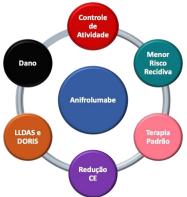
Redução $\geq 50\%$ na pontuação de atividade CLASI ≥ 10 na Semana 52*.†



Anifrolumabe

Resposta atividade de doença por domínios

02/03/2023
(Antes da 1º infusão)



02/03/2023
(Antes da 1º infusão)



02/04/2023
(Antes da 2º infusão)



02/05/2023
(Antes da 3º infusão)



02/04/2023
(Antes da 2º infusão)



12/07/2023
(Antes da 5º infusão)



Anifrolumabe 300mg
AZA 150 mg/d
Sem Prednisona



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



02/05/2023
(Antes da 3º infusão)

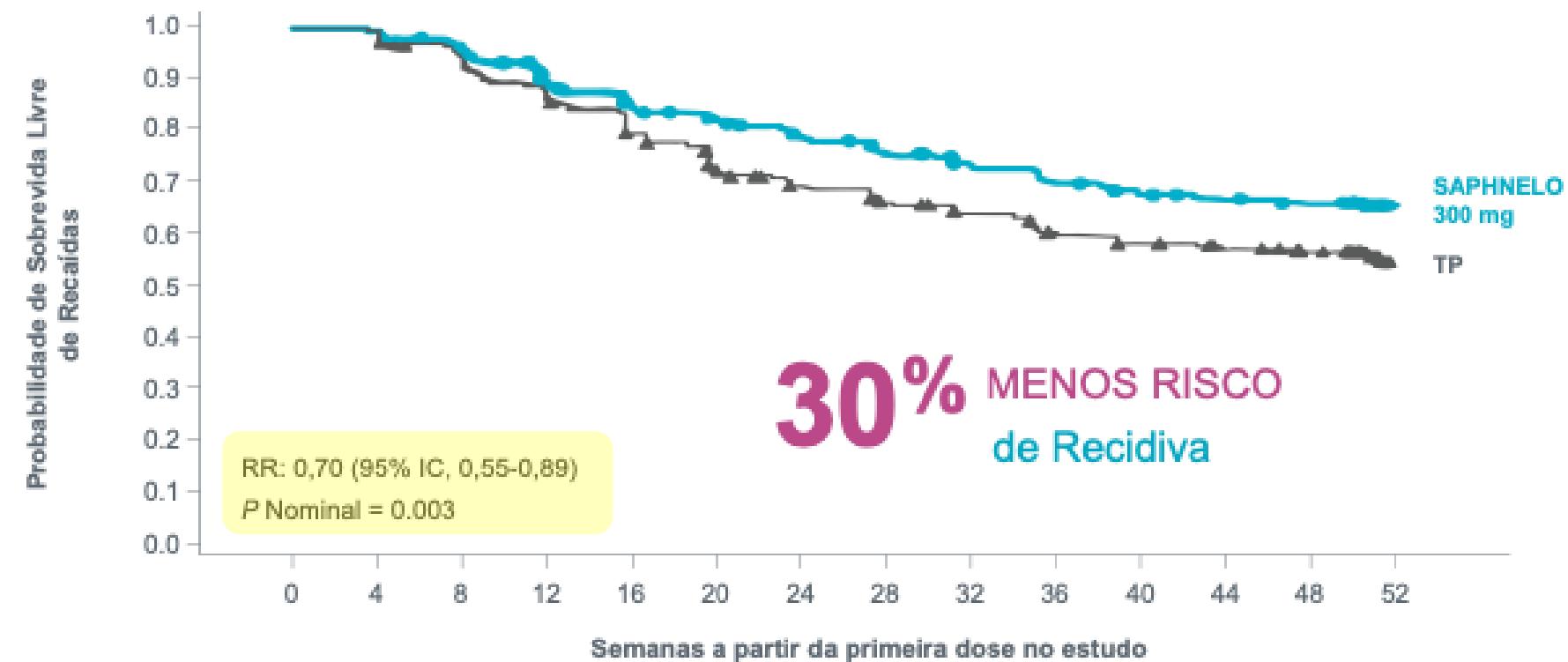
Caso clínico autorizado pela paciente e pelo Dr. Edgard Reis - EPM / Unifesp.

Anifrolumabe

Diminuição Risco Recidiva



MENOR RISCO DE RECIDIVA



*NÚMERO DE PACIENTES

SAPHNELO 300 mg	360	359	346	320	304	286	272	262	247	238	223	217	214	190
TP	366	362	337	318	298	269	243	233	218	201	193	186	180	147

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

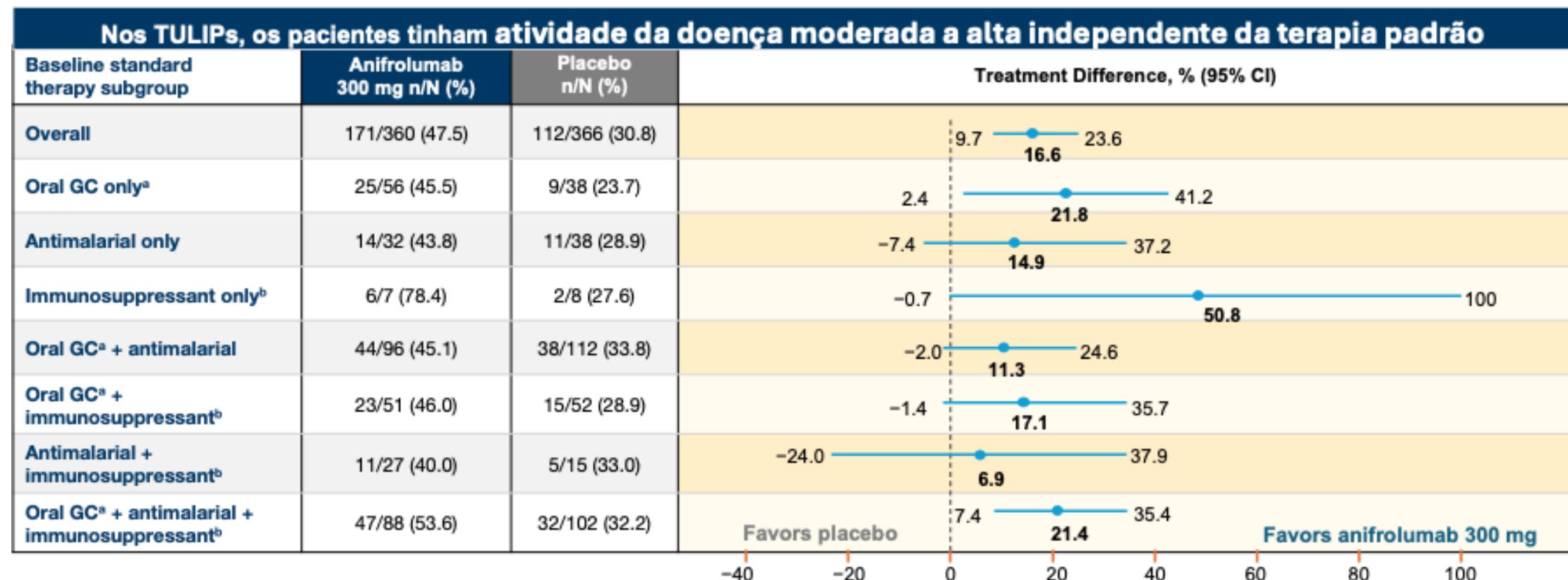
Associação à Terapia Padrão e Segurança



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

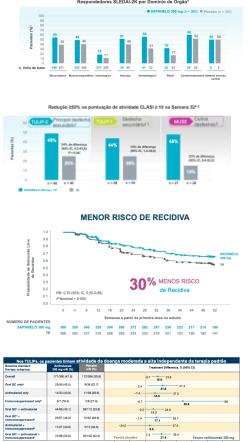


Nos TULIPs, os pacientes tinham atividade da doença moderada a alta independente da terapia padrão

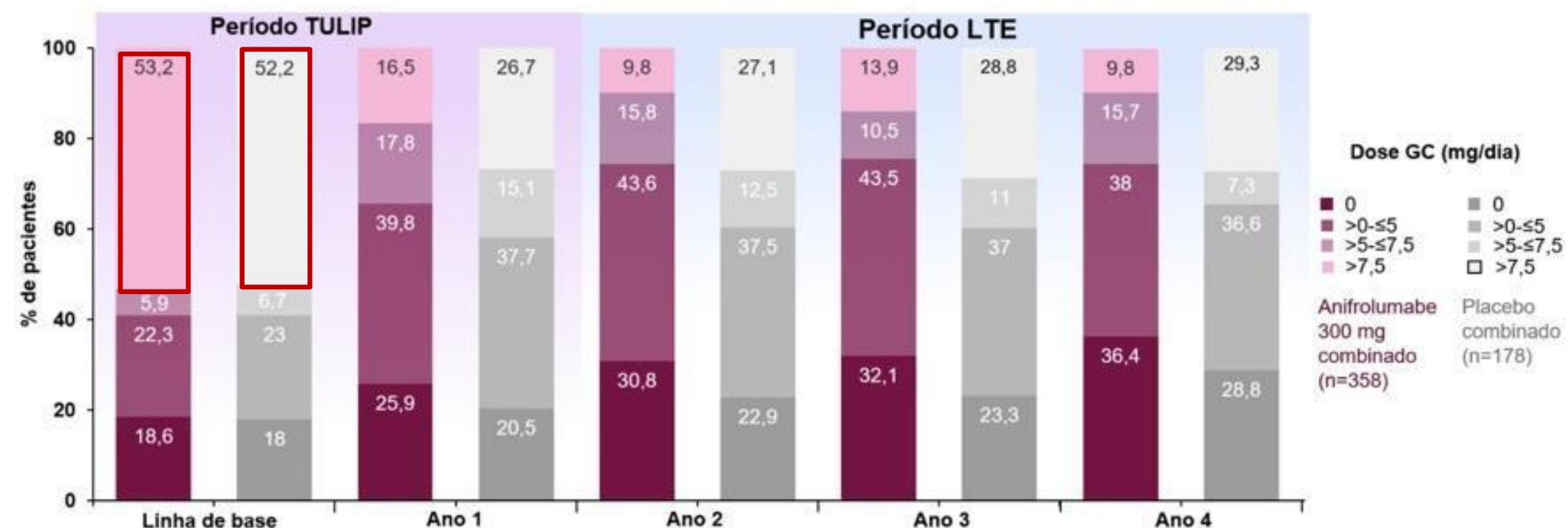


Anifrolumabe

Diminuição da dose e uso dos CE



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

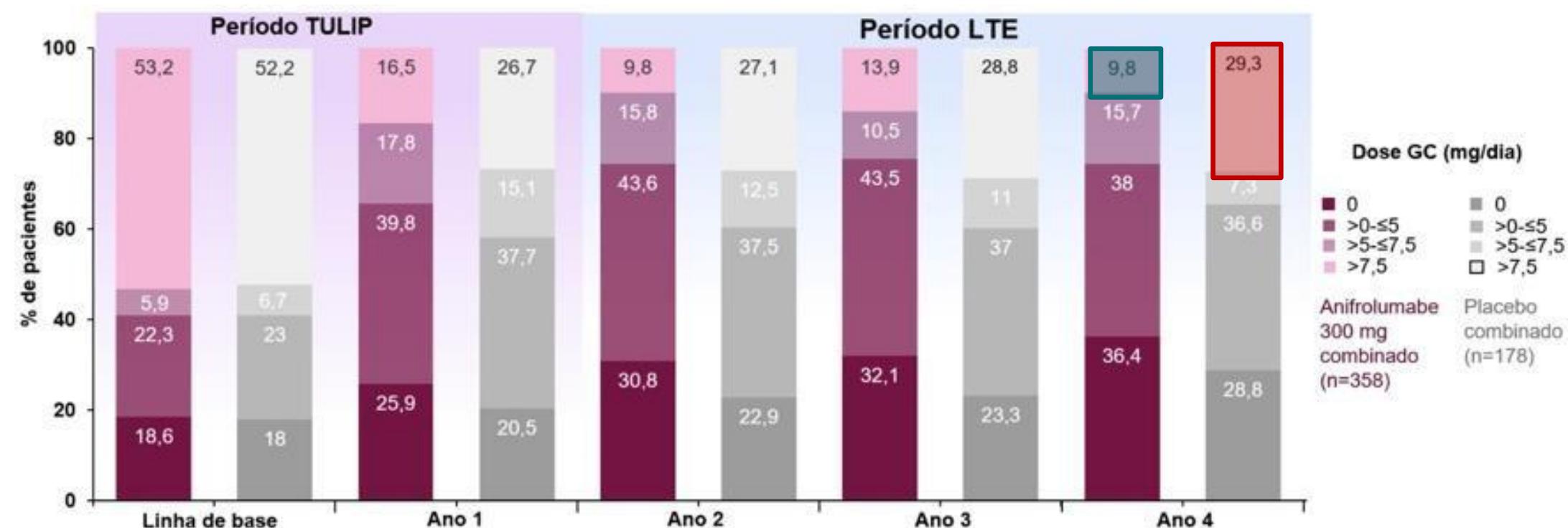


Anifrolumabe

Diminuição da dose e uso dos CE



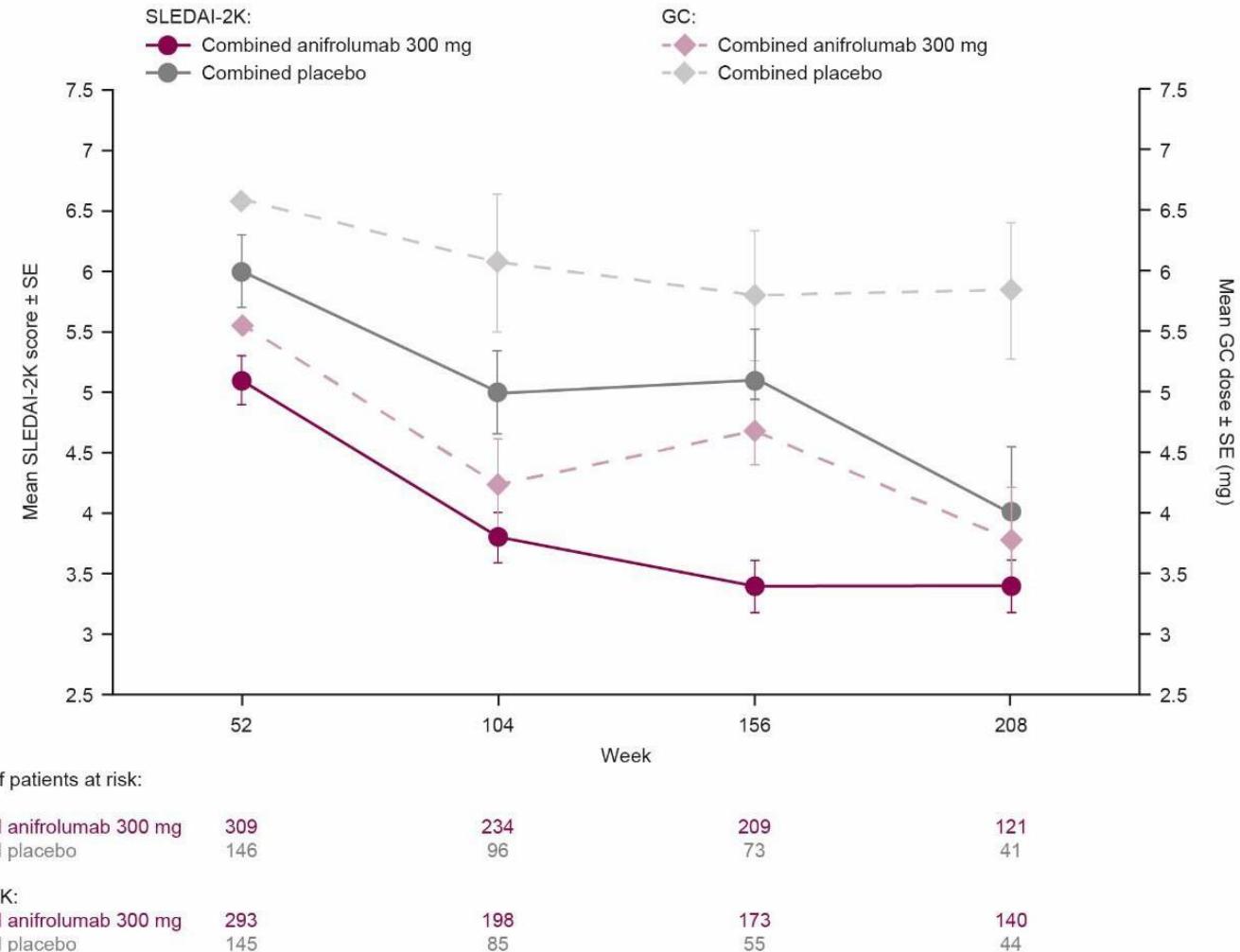
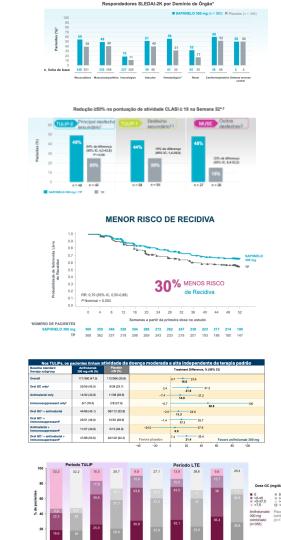
Após 4 anos: 9,8% Anifrolumabe CE > 7,5 mg *versus* 29,3% no placebo





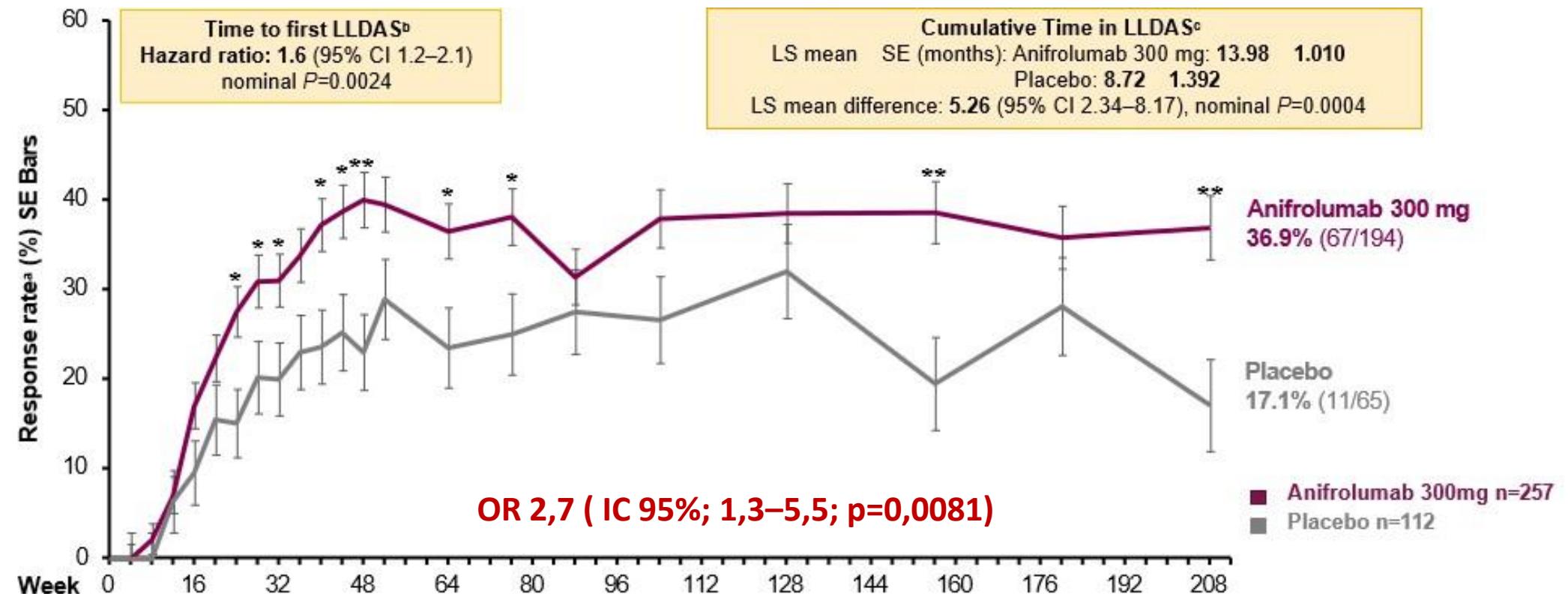
Anifrolumabe

Diminuição da dose e uso dos CE e SLEDAI 2K



Anifrolumab

Anifrolumabe: baixa atividade de doença



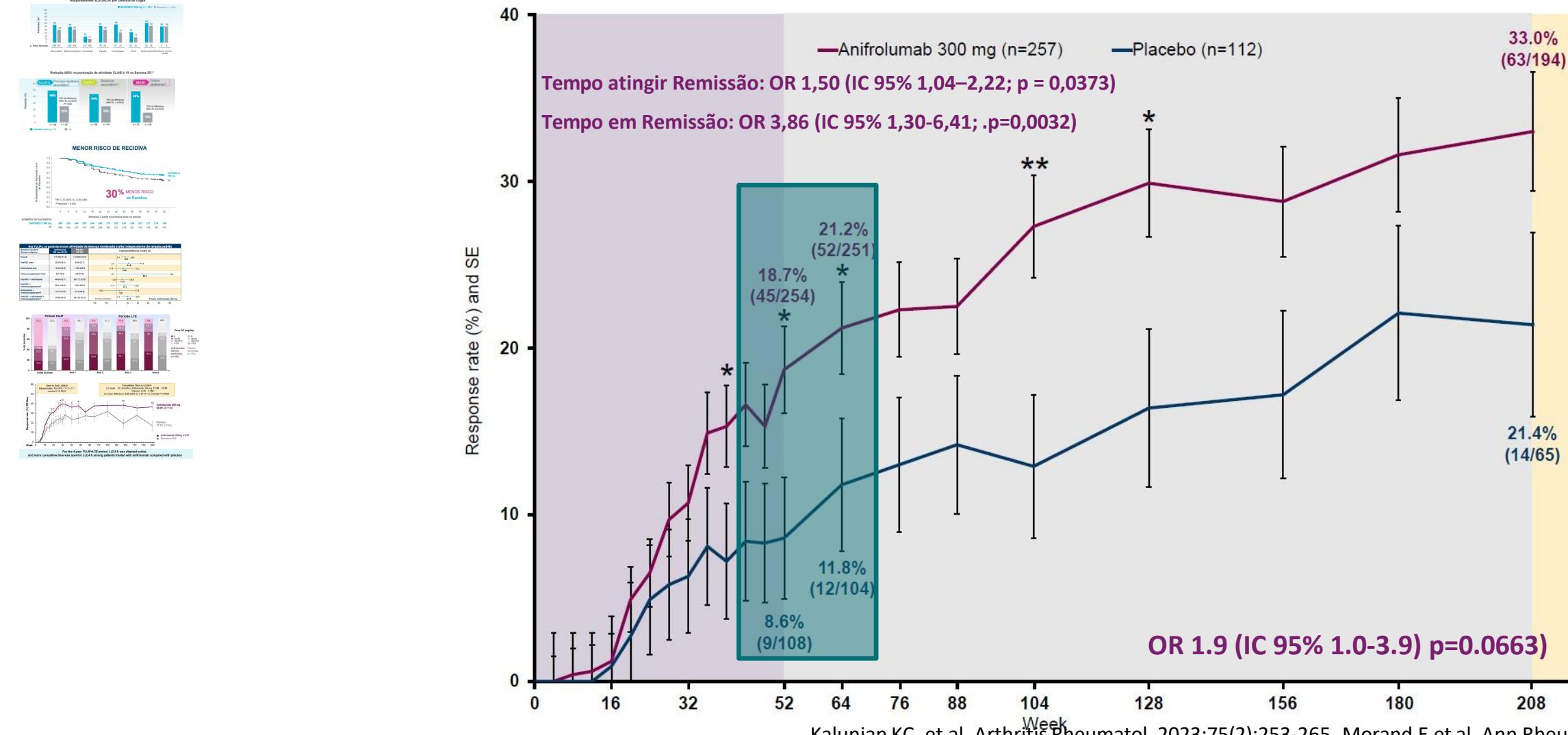
For the 4-year TULIP+LTE period, LLDA was attained earlier, and more cumulative time was spent in LLDA among patients treated with anifrolumab compared with placebo

Anifrolumab

Anifrolumabe: Remissão

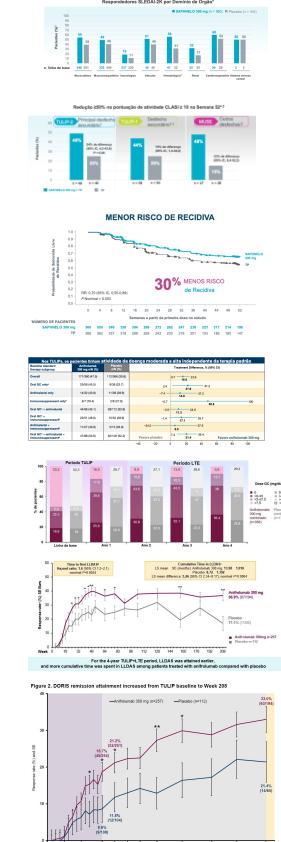


Figure 2. DORIS remission attainment increased from TULIP baseline to Week 208

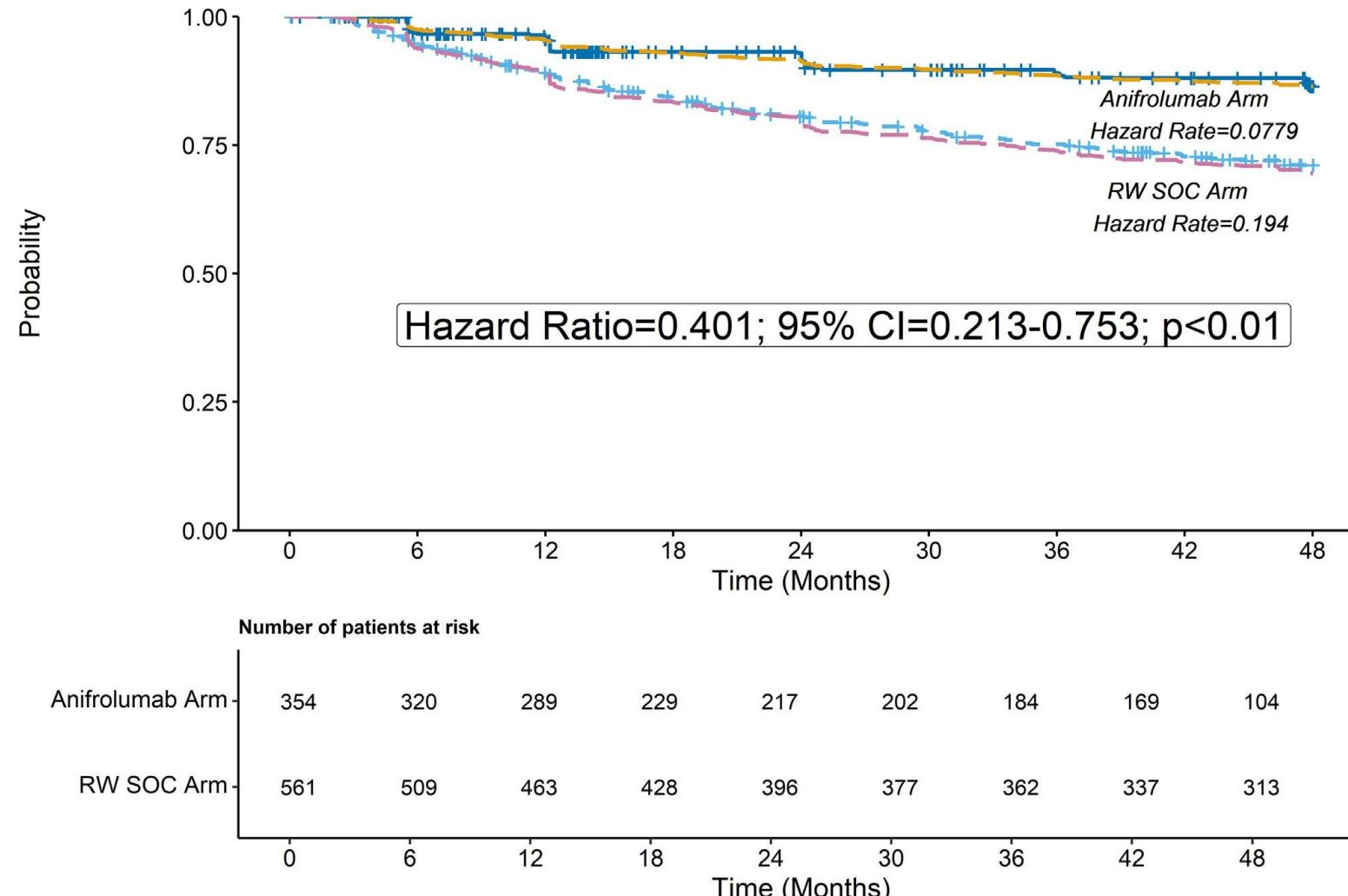


Anifrolumabe

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



Survival Curve
 Anifrolumab Arm (KM) RW SOC Arm (KM)
 Anifrolumab Arm (Cox) RW SOC Arm (Cox)



Anifrolumabe

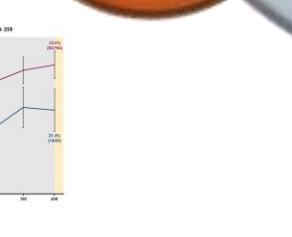
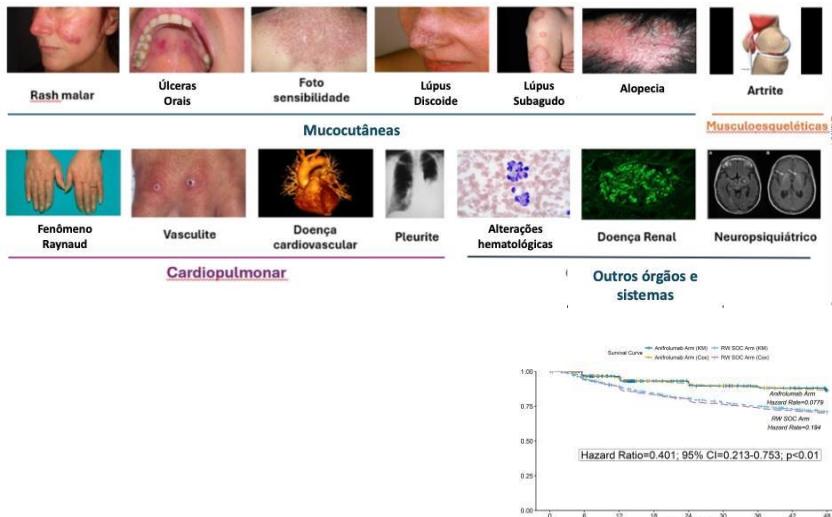
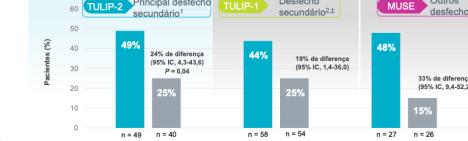


Figure 2: DORIS revision attainment increased from TULIP baseline to Week 288

Figure 3: DORIS revision attainment increased from TULIP baseline to Week 288



Redução 250% na pontuação de atividade CLASI ≥ 10 na Semana 52^{a,b}

TULIP-2 Principal desfecho secundário^c TULIP-1 Desfecho secundário^{d,e} MUSE Outros desfechos^f

n = 40 n = 40 n = 58 n = 54 n = 27 n = 26

49% 24% de diferença (95% IC, 4,5-43,6) P = 0,04 44% 19% de diferença (95% IC, 1,4-40,0) 48% 33% de diferença (95% IC, 9,4-32,2) 15%

SAPHINOLE 300 mg + TP TP

Percentual (%)

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

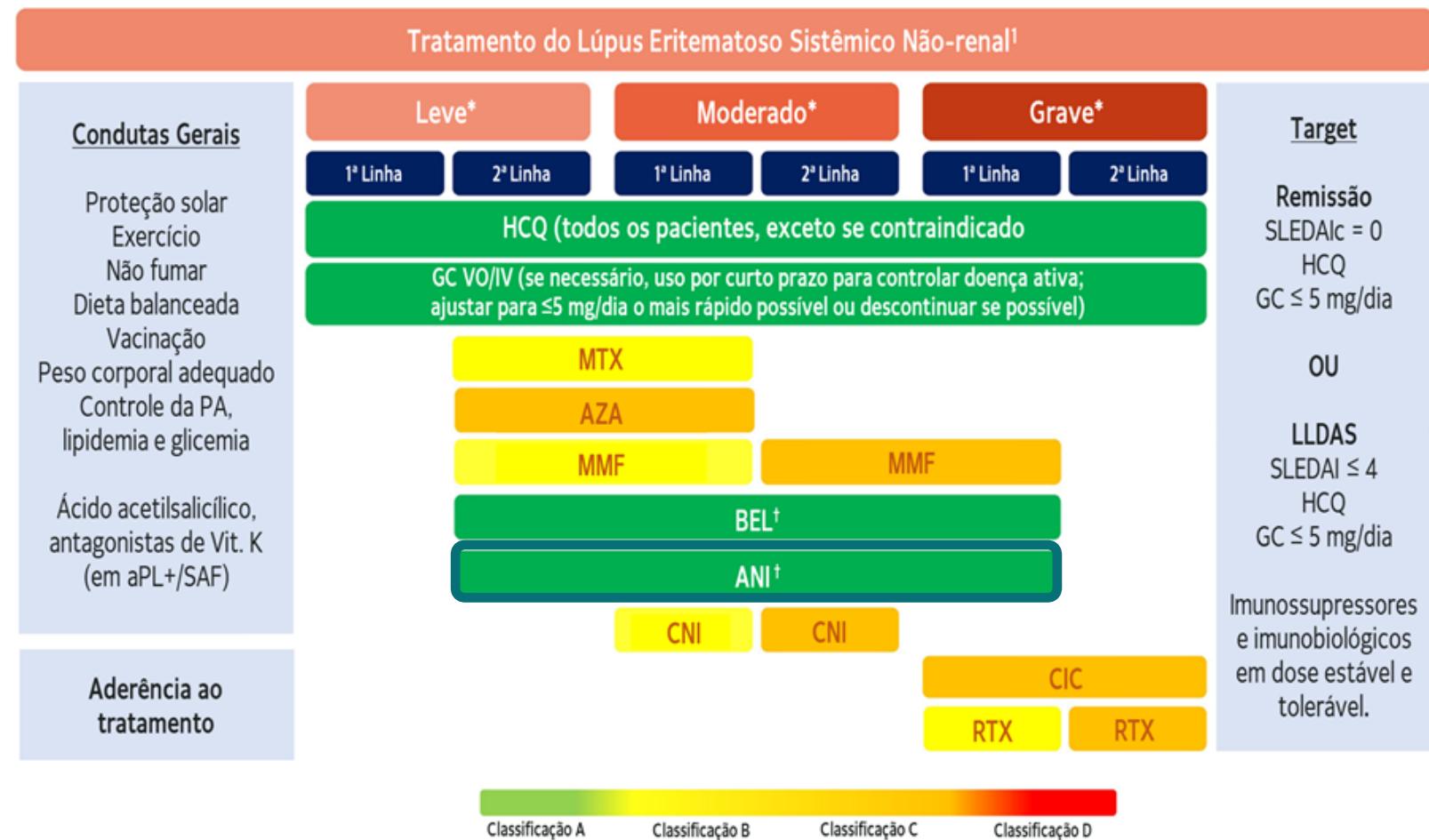
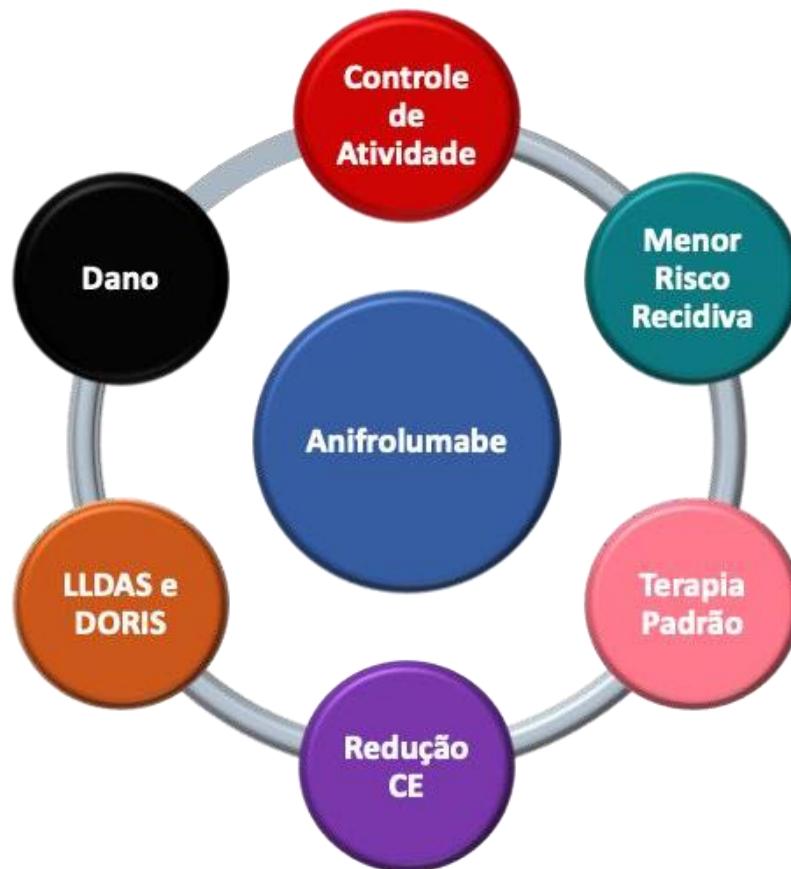
50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

50 40 30 20 10 0

Anifrolumabe



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

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

Desfechos

- Ensaios clínicos randomizados
- Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

Tipo de Estudo

Perspectiva

Saúde Suplementar brasileira

Desfecho Clínico

- AVG
- AVAQ (Custo por AVAQ)

Custos

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

Síntese da Revisão Sistemática

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

População

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

Desenho do Modelo

Markov
(LLDAS, Não LLDAS e Óbito)

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

Comparador

- Tratamento padrão (hidroxicloroquina + corticoide + imunossupressor)

Desfechos Econômicos

- RCUI (Razão de custo utilidade incremental)

Sustentabilidade do Sistema

Proposta de DUT

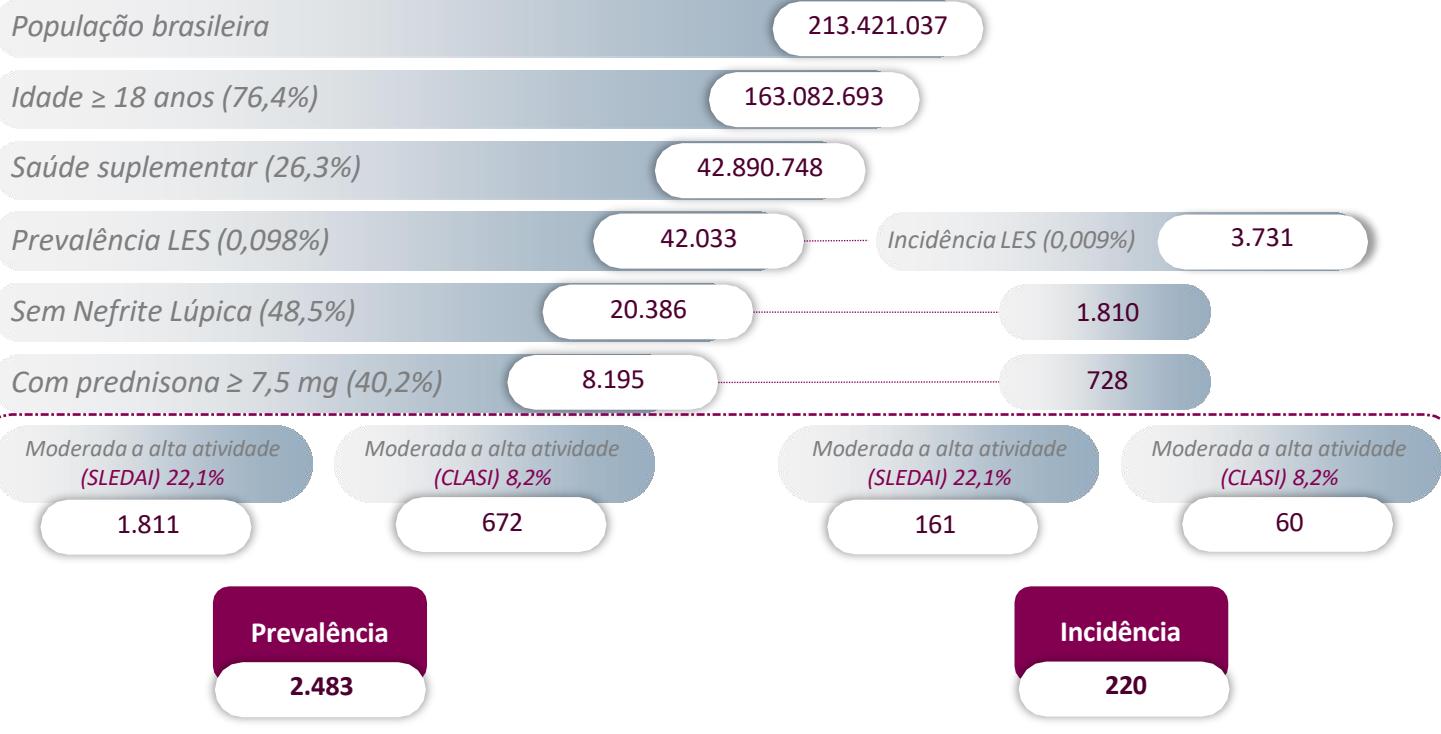
A qualidade metodológica foi alta para todos os desfechos, com exceção de eventos adversos sérios, que apresentou rebaixamento da qualidade de evidência por imprecisão

Desfechos (nº amostras populacionais de 52 semanas)	Efeitos absolutos	Efeito relativo	Nº de participantes (estimados)	Qualidade de evidências (GRADE)
	Frequência com Placebo	Frequência com Intervenção		
Redução na atividade cutânea (BICLA)	23 por 100	45 por 100	OR 2,72 [32 a 59] (3 ECIs)	↑↑↑↑ Alta
Redução na atividade da doença (LLDAS)	19 por 100	31 por 100	OR 2,00 [26 a 39] (3 ECIs)	↑↑↑↑ Alta
Redução no uso de corticosteroides - SLEDAI 20	30 por 100	48 por 100	OR 2,15 [39 a 57] (3 ECIs)	↑↑↑↑ Alta
Redução no uso de corticosteroides - SLEDAI 10	32 por 100	51 por 100	OR 2,22 [39 a 63] (2 ECIs)	↑↑↑↑ Alta
Eventos adversos sérios	17 por 100	12 por 100	OR 0,57 [9 a 17] (0,97) (3 ECIs)	↑↑↑↑ Moderada

a. IC: efeito, chegando próximo a 1.
Tabela criada utilizando o Ferramenta GRADEpro [18]. IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; BICLA: Avaliação Comparativa de Efeitos Terapêuticos Relativos (BICLA); LLDAS: Índice de Atividade e Gravidade da Doença Cutânea do Síndrome SLE; SLEDAI: Índice de Atividade da Doença do LES; LES: LES; ECIs: estudos individuais.



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 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**

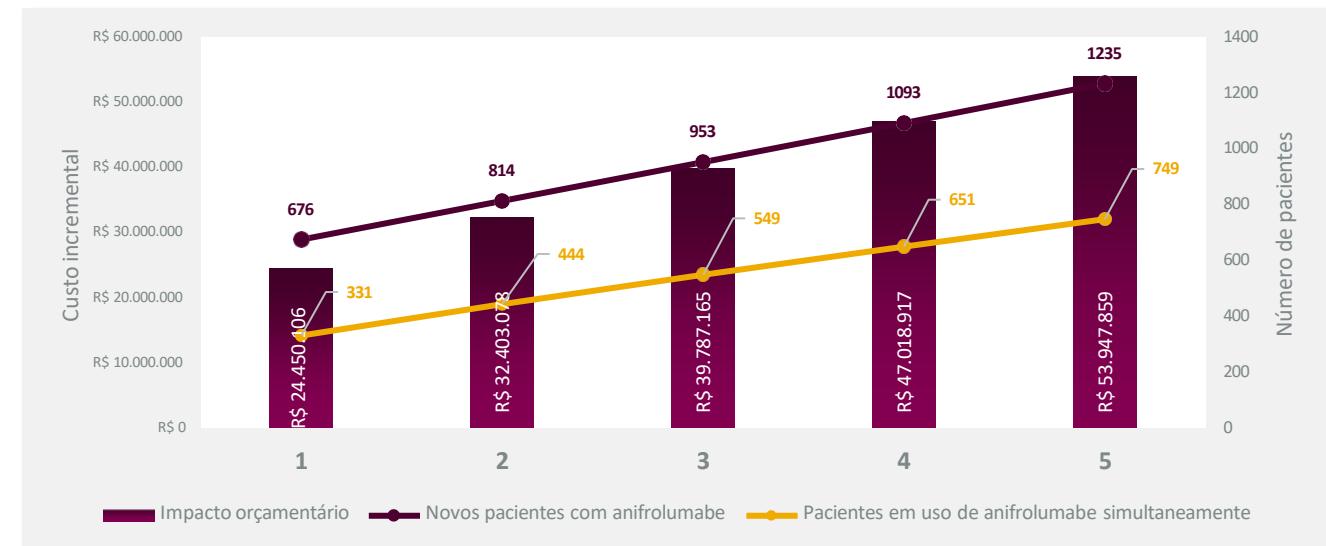
Taxa de incorporação inicial **25%**

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**

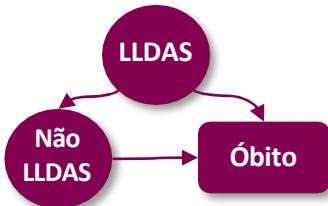
Impacto na Gestão em Saúde

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

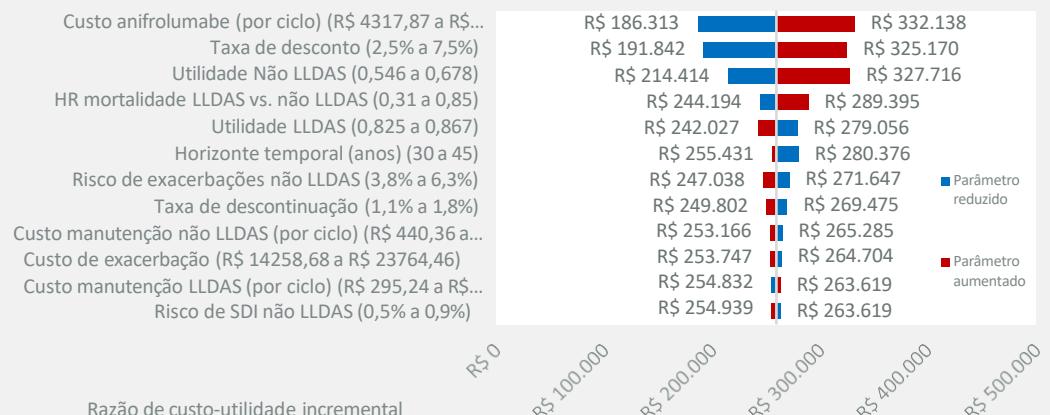


Considerando a complexidade do LES e importância da baixa atividade da doença como alvo terapêutico o desenho do estudo foi pelo Modelo de Markov em LLDAS, Não LLDAS e Óbito

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)

TECNOLOGIAS POR RESULTADO DA AES		Comparador	Resultado
UAT	Tecnologia	Indicação de uso	
25		Ama 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		Ama eosinofílica grave	Cuidados usuais 253.518,00
2		Ama eosinofílica grave	Benralizumabe 226.319,00
120		Tratamento adultos com nefrite lúpica ativa em terapia padrão	Tratamento padrão 139.884,83
2		Ama eosinofílica grave	Mepolizumabe 105.902,00
131		Imunoprofilaxia vírus sincicial respiratório (VSR)	Palivizumabe 27.198,00
25		Ama grave com inflamação do tipo 2	Omalizumabe 25.722,00
7		Psoriase em placas moderada a grave, adultos, 2a linha	Etanercepte 9.769,01
7		Psoriase 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 ≥ 6

12 meses para interrupção

ATS Austrália

 Recomendado em Março de 2024

SLEDAI ≥ 10

Utilizando terapia padrão por 12 semanas

ATS México*

 Recomendado em Julho de 2024

SLEDAI ≥ 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 ≥ 10
ou
CLASI ≥ 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 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) ≥ 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].



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





FenaSaúde

Federação Nacional
de Saúde Suplementar

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) ≥ 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].

População TULIP-1 e TULIP-2

- ✓ Pacientes com LES atividade moderada a grave ≥ 18 anos
- ✓ SLEDAI ≥ 6
- ✓ Tratados com pelo menos um dos tratamentos: prednisona ou equivalente, um antimarial, 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	
	Eficácia:	
	-Resposta ao tratamento (BICLA)	
	-Redução na atividade da doença (LLDAS)	
	-Redução na atividade cutânea da doença (CLASI)	
Desfechos	-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	

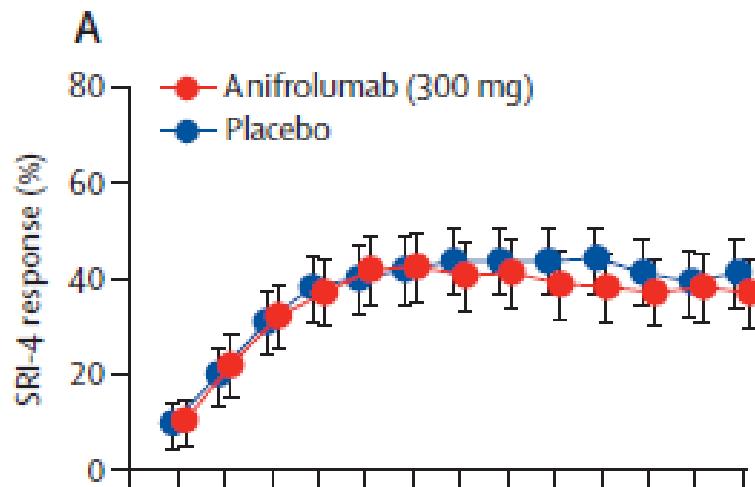
CLASI: Índice de Área e Gravidade da Doença Cutânea do Lúpus; LES: lúpus eritematoso sistêmico; BICLA: Avaliação de Lúpus Composto baseado no BILAG; SLEDAI-2K: Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico

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

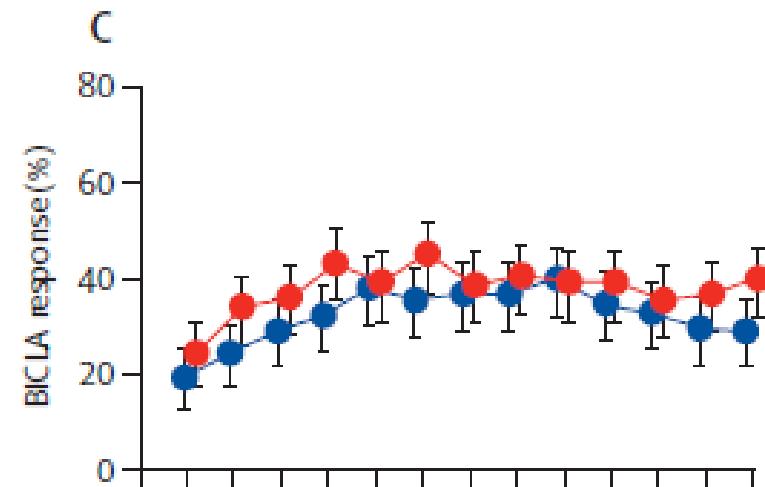
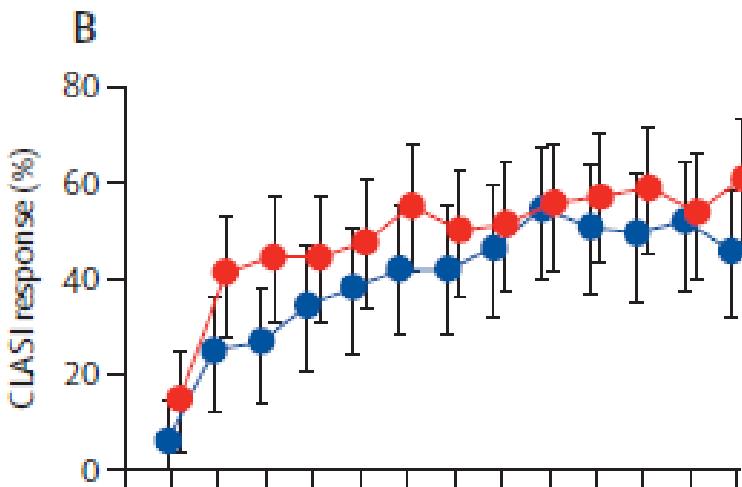
- ✓ 11 relatos de ECR
- ✓ 5 RS

- 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

- 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
Primary outcome								
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
Key secondary outcomes								
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
Supporting disease outcomes								
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)

- 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†
	number/total number (percent)	percentage points		
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

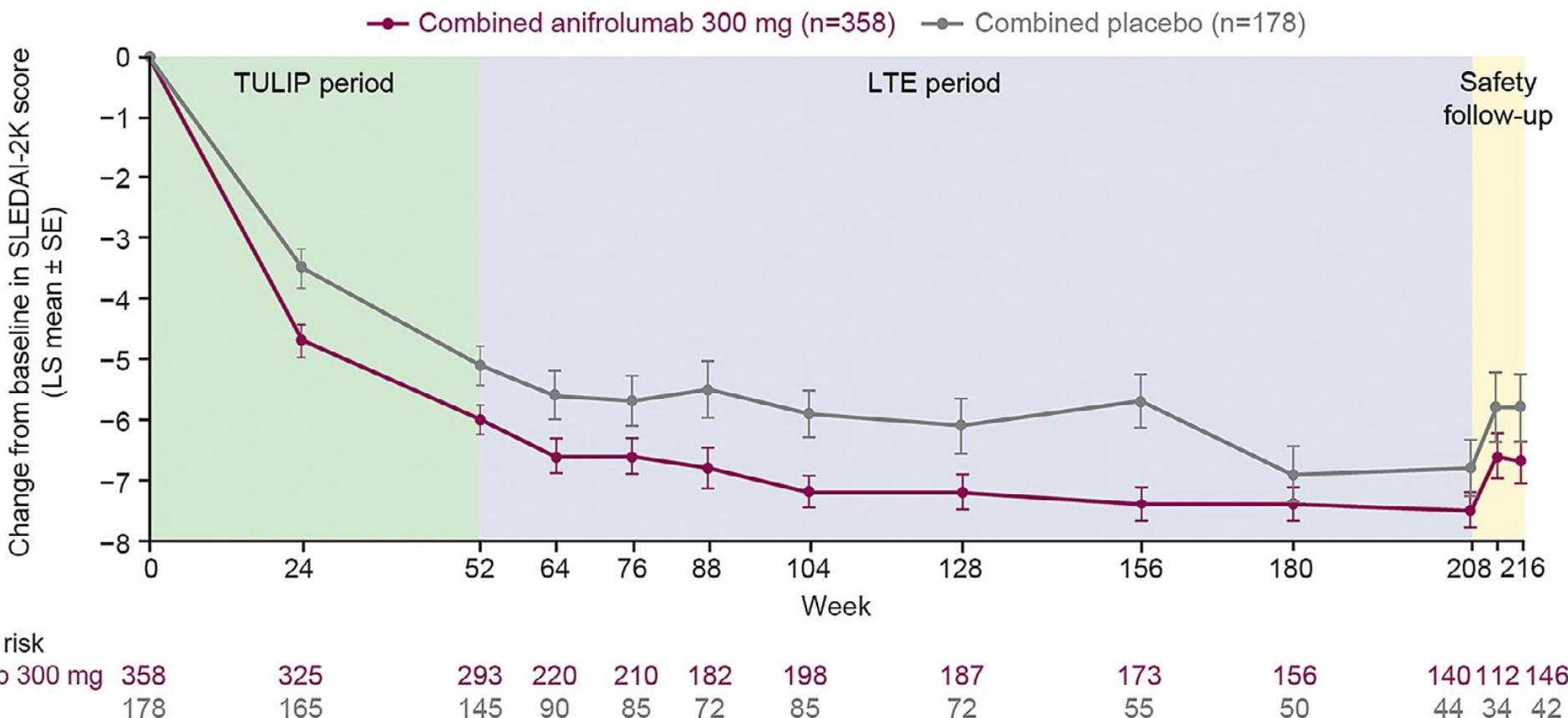
- Incluiu pacientes que concluíram as 52 semanas dos estudos TULIP-1 e TULIP-2
- Desfecho primário do estudo: segurança a longo prazo e tolerabilidade – **sem diferença na frequência de EA e EA graves nos dois grupos**
- Análise exploratória de eficácia: SLEDAI-2K, uso de corticoesteroides

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

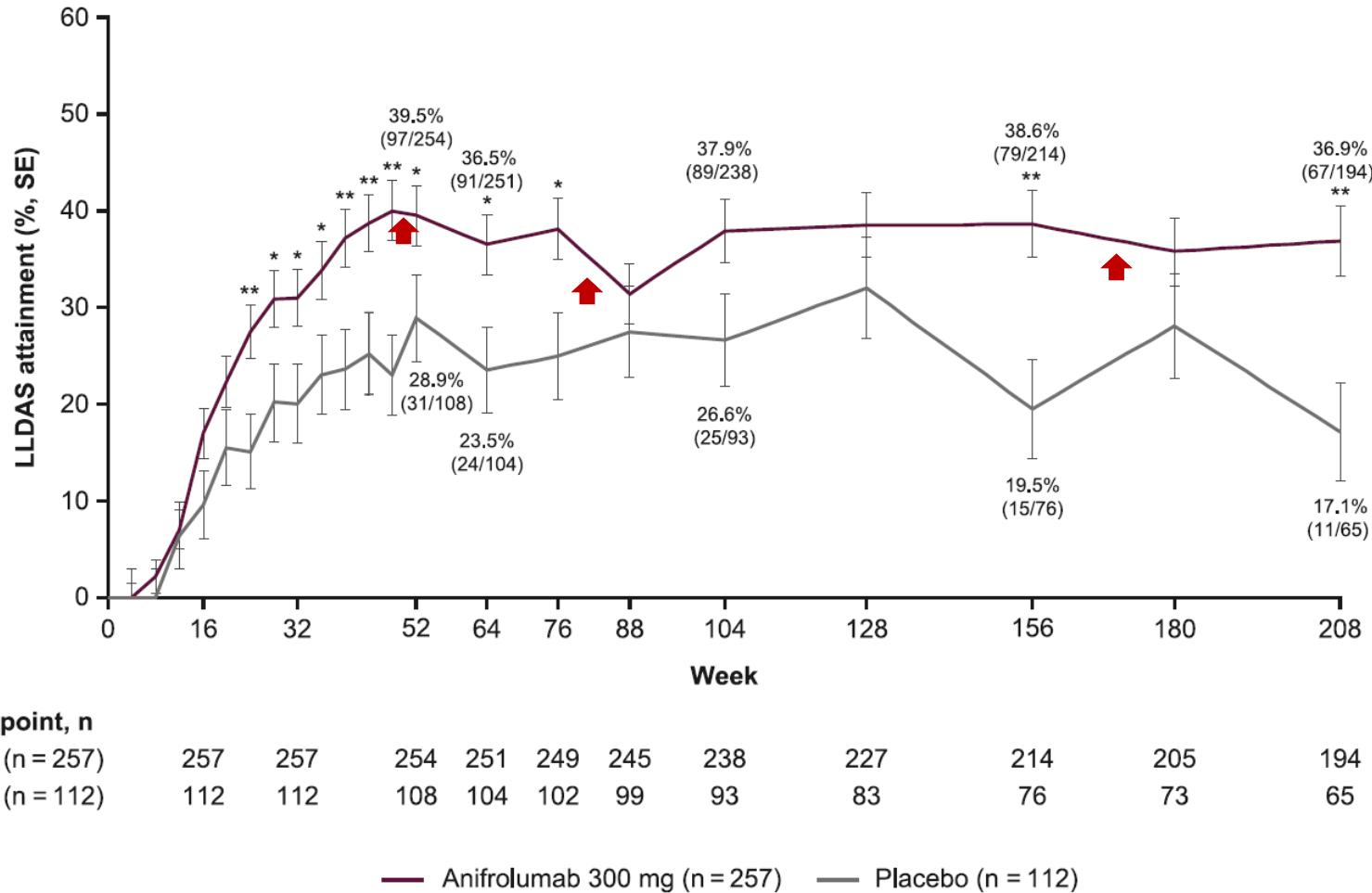
Long-term efficacy - 3 anos

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

A



Resultado sem tratamento estatístico



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

Total patients at timepoint, n

Aniflumab 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

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

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

Devido a **não** obtenção de uma **pontuação SLEDAI-2K ≤4**, de uma dosagem de glicocorticoide ≤ 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



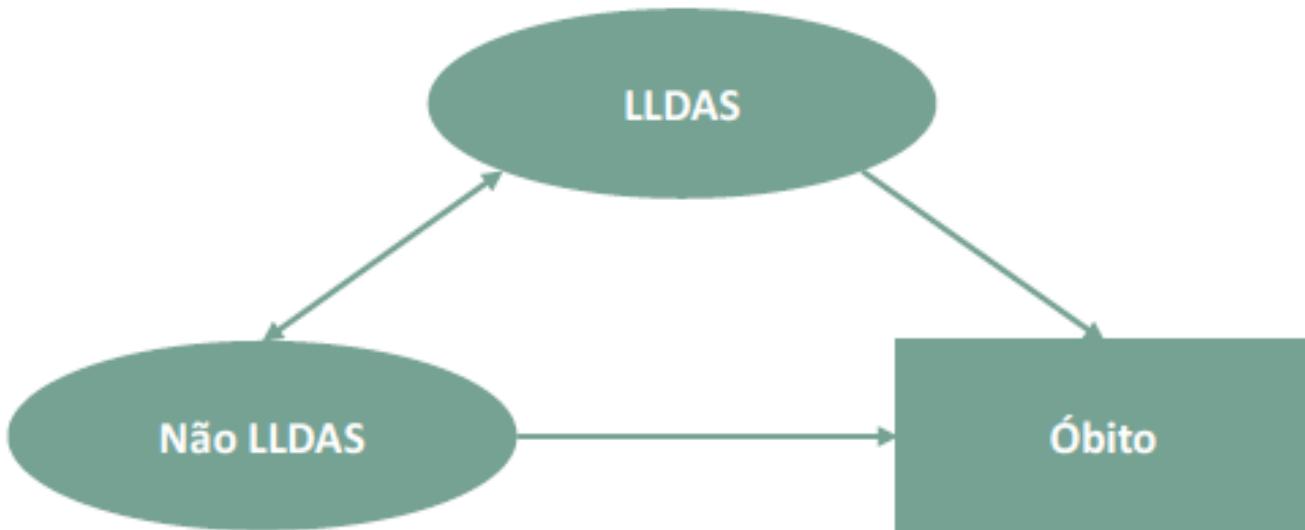
- **Tipo de análise:** custo-utilidade
- **Modelo:** semi-markov
- **Fontes:** Estudo TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-LTE
- **População-alvo:** Pacientes com LES com moderada a alta atividade da doença ($SLEDAI \geq 10$)
- **Intervenção:** Anifrolumabe 300 mg.
- **Comparador:** Terapia padrão.
- **Efetividade:**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

Horizonte *lifetime*: seria mais adequado?

- 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

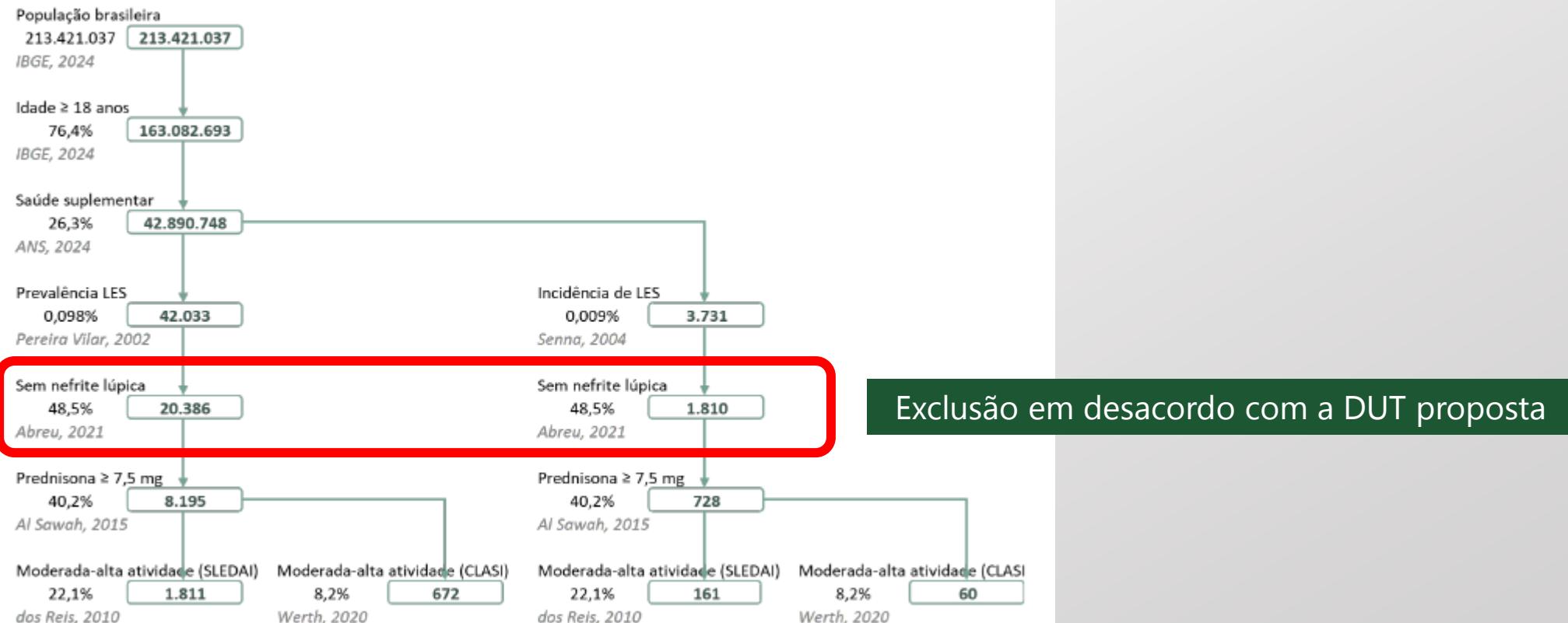
AVAQs: Anos de vida ajustados pela qualidade; ICER: razão de custo-efetividade incremental.

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.



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
Custo	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 (prevaleentes)	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
Ano 1	R\$ 38.843.228	R\$ 63.293.333	R\$ 53.513.291	R\$ 77.963.397
Ano 2	R\$ 72.716.598	R\$ 105.119.676	R\$ 91.667.630	R\$ 126.524.780
Ano 3	R\$ 106.798.033	R\$ 146.585.198	R\$ 129.625.762	R\$ 174.635.776
Ano 4	R\$ 141.951.693	R\$ 188.970.610	R\$ 168.525.598	R\$ 223.731.740
Ano 5	R\$ 177.714.426	R\$ 231.662.285	R\$ 207.824.467	R\$ 273.065.695
Total 5 anos	R\$ 538.023.978	R\$ 735.631.102	R\$ 651.156.749	R\$ 875.921.387
Impacto orçamentário		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 \(PDF\)](#)

Advice

Overview

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 belimumab

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

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 ^{a,b}	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> registrado
Dapirolizumabe pegol	Inibidor de ligante de CD40	Intravenoso	Fase 3 ^b	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro
Litifilimab	Inibidor da proteína 4C do domínio da lectina tipo C	Subcutâneo e Intravenoso	Fase 3 ^b	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro
Obinutuzumabe	Inibidor de CD20 de antígeno de linfócito B	Intravenoso	Fase 3 ^b	<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 ^{b,c}	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e 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;

^a Completo

^b Recrutando

^c Ativo, não recrutando

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.



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/FenaSaudeCanal)



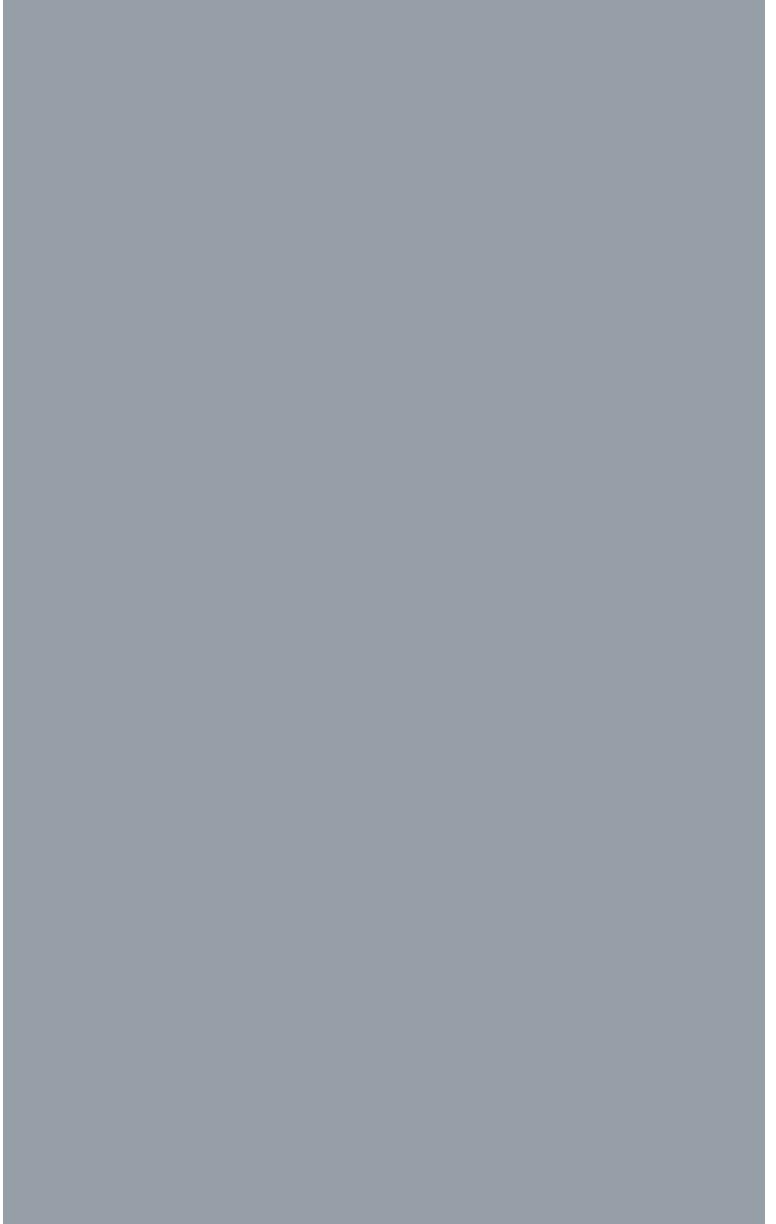
[/fenasaudeoficial](https://twitter.com/fenasaudeoficial)

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

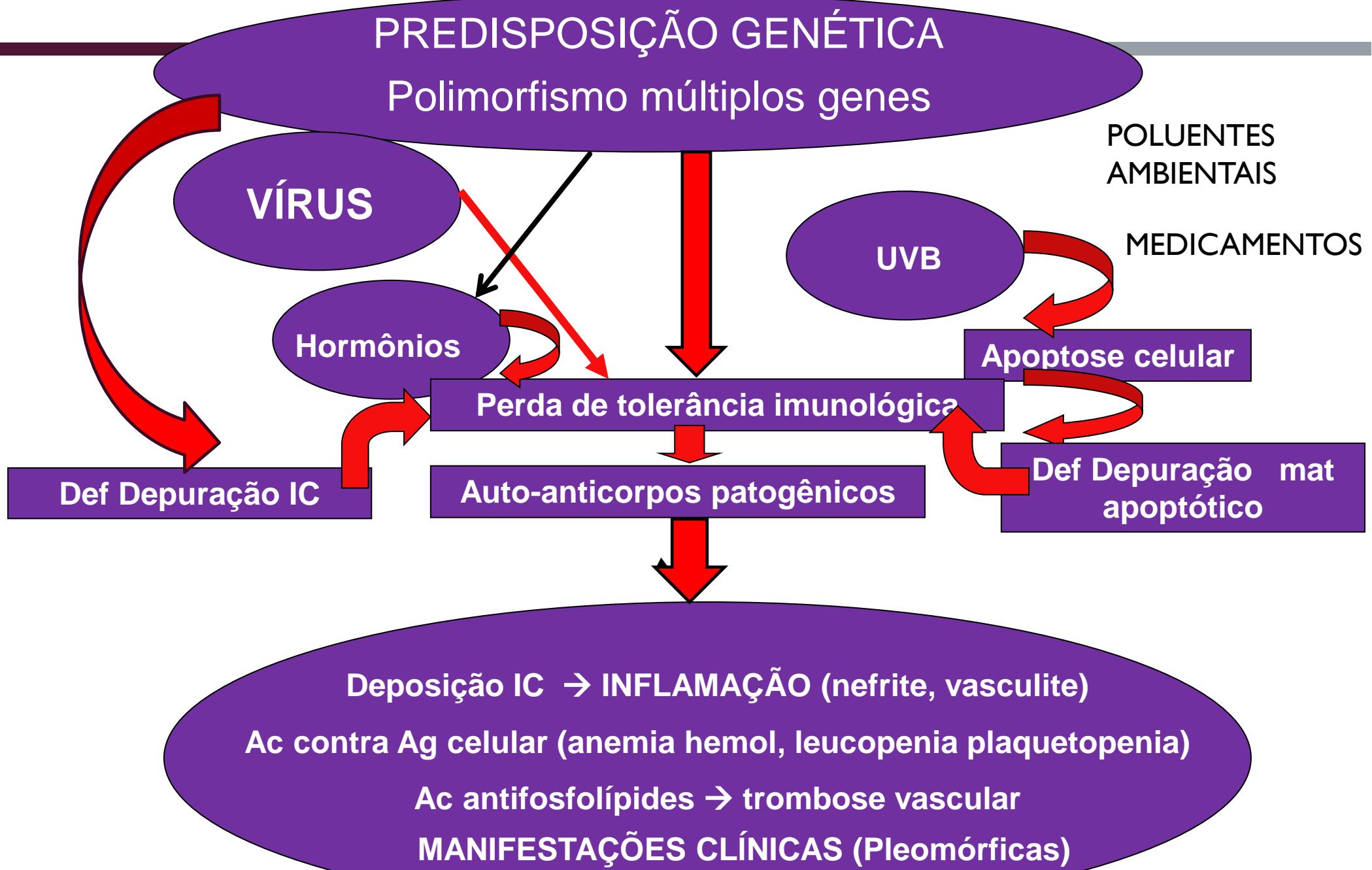
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

CONCEITO

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

ETIOLOGIA

MULTIFATORIAL



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: **I50 a 300 mil pacientes com LES no Brasil**

Klumb EM, Lupus 2021

LES

A maioria dos genes estão associados a vias implicadas na patogênese (toll like receptor, via sinalização INF tipo I, via de regulação imune e controle de IC)

Predisposição Genética

Fc receptor
IRF5
STATA4
PTPN22
TNFAIP3
BLK
BANK1
TNFSF4
ITIGAM

Autoimunidade Benigna

AAN

AAN sadios
12,8%

?

Vírus?
Radiação UV
Hormônios
Ag modificados

Até 9 anos (2-3 anos)

Assinatura de IFN

Arbuckle MR, 2003
Mariz HA et al, 2012

DENG Y, TSAO B
Rheumatology, 2010

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

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

Derrame pleural ou pericárdico	5
Pericardite aguda	6
Envolvimento articular	6
Proteinuria > 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 clínico)
Sensib 96%
Espec 93,4%

C O M P R O M E T I M E N T O

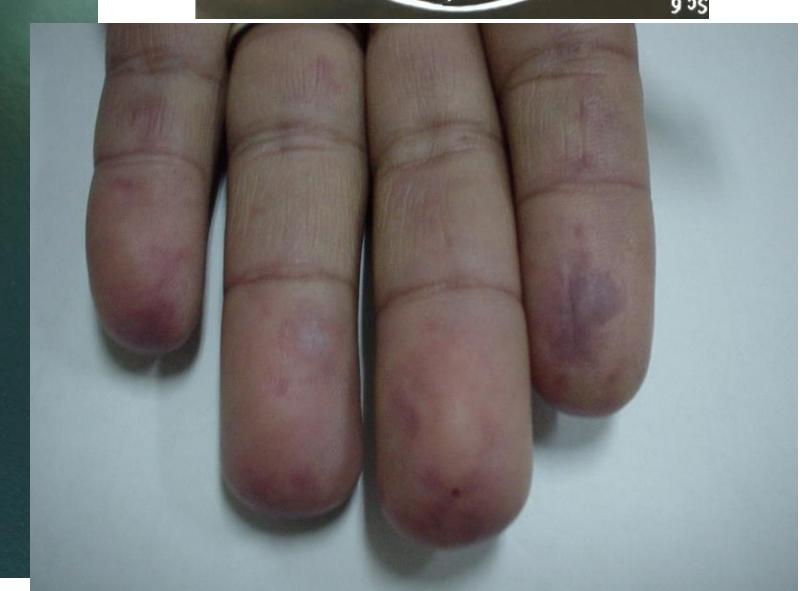
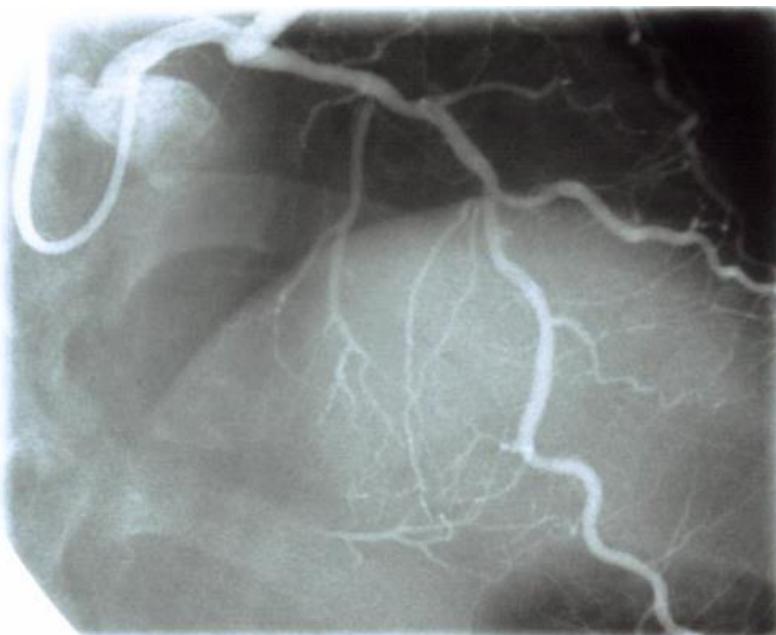
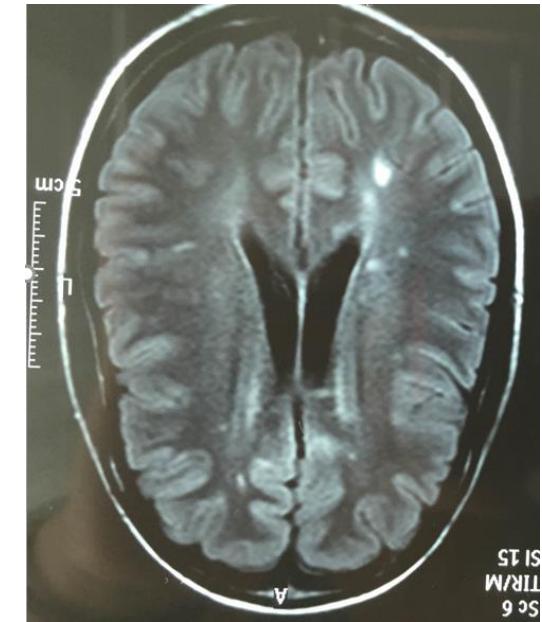
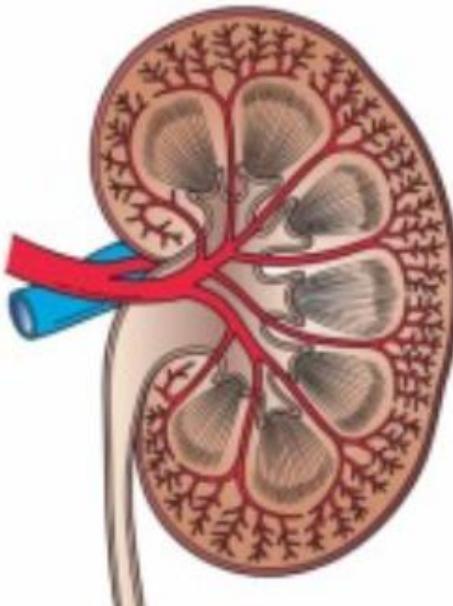
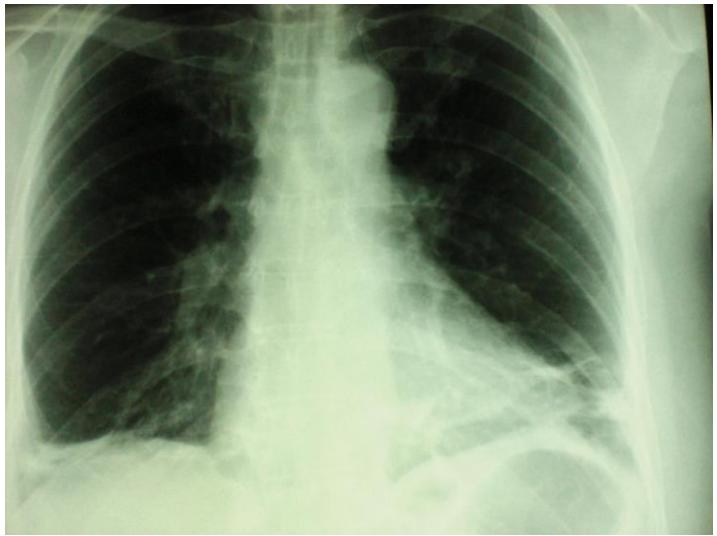
C U T Â N E O



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

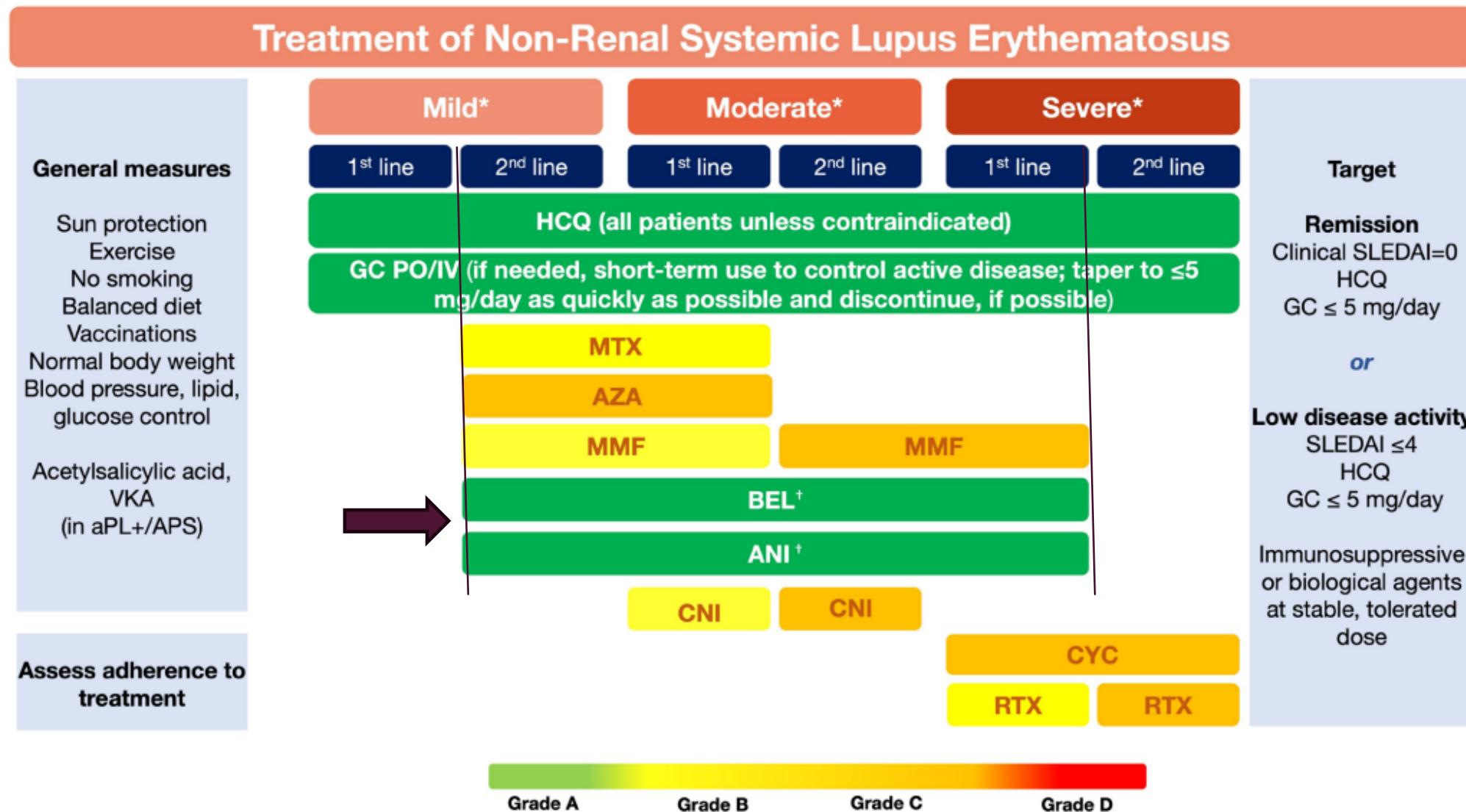
MMF conforme Portaria SCTIE/MS nº 46/2022 foi incorporado ao SUS.

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>





MUITO OBRIGADA PELA ATENÇÃO

Reunião ANS abril/2025

Anifrolumabe no Lúpus

Luciana Seguro

Médica Reumatologista HCFMUSP

Comissão de Lúpus SBR

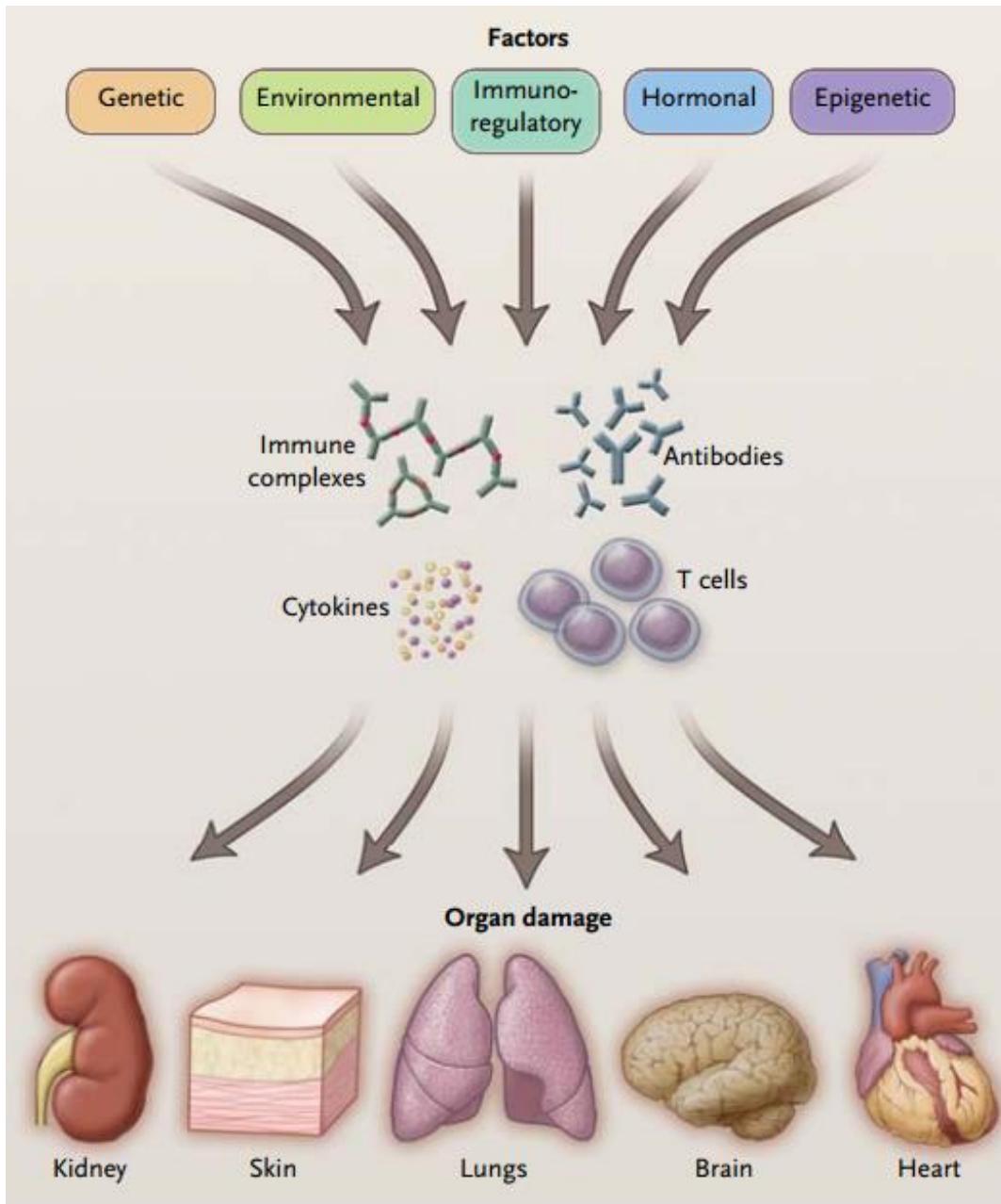
Grupo de Estudos de Lúpus Latino Americano (GLADEL)

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

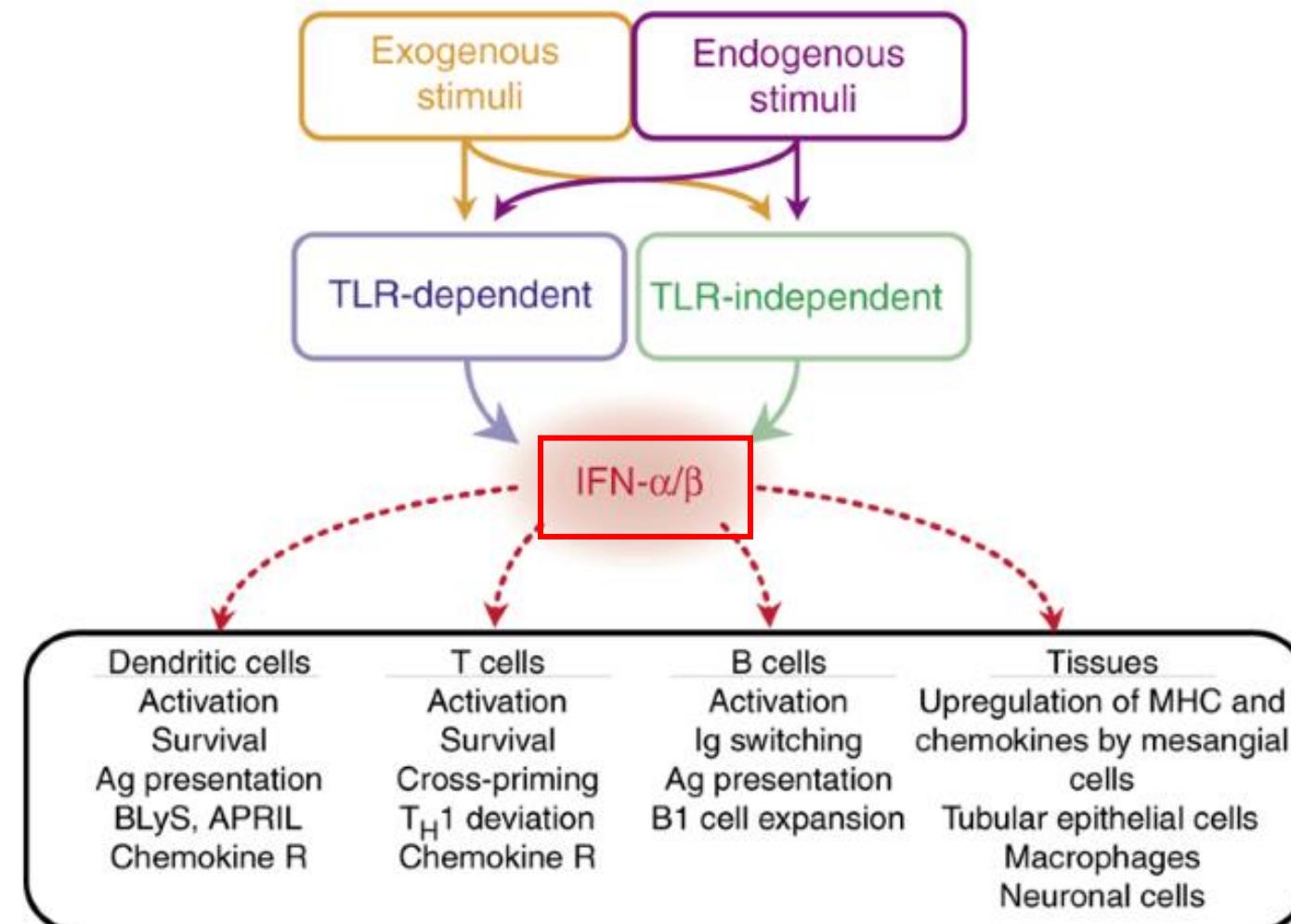
Hiperativação de celulas B e T

AutoAc

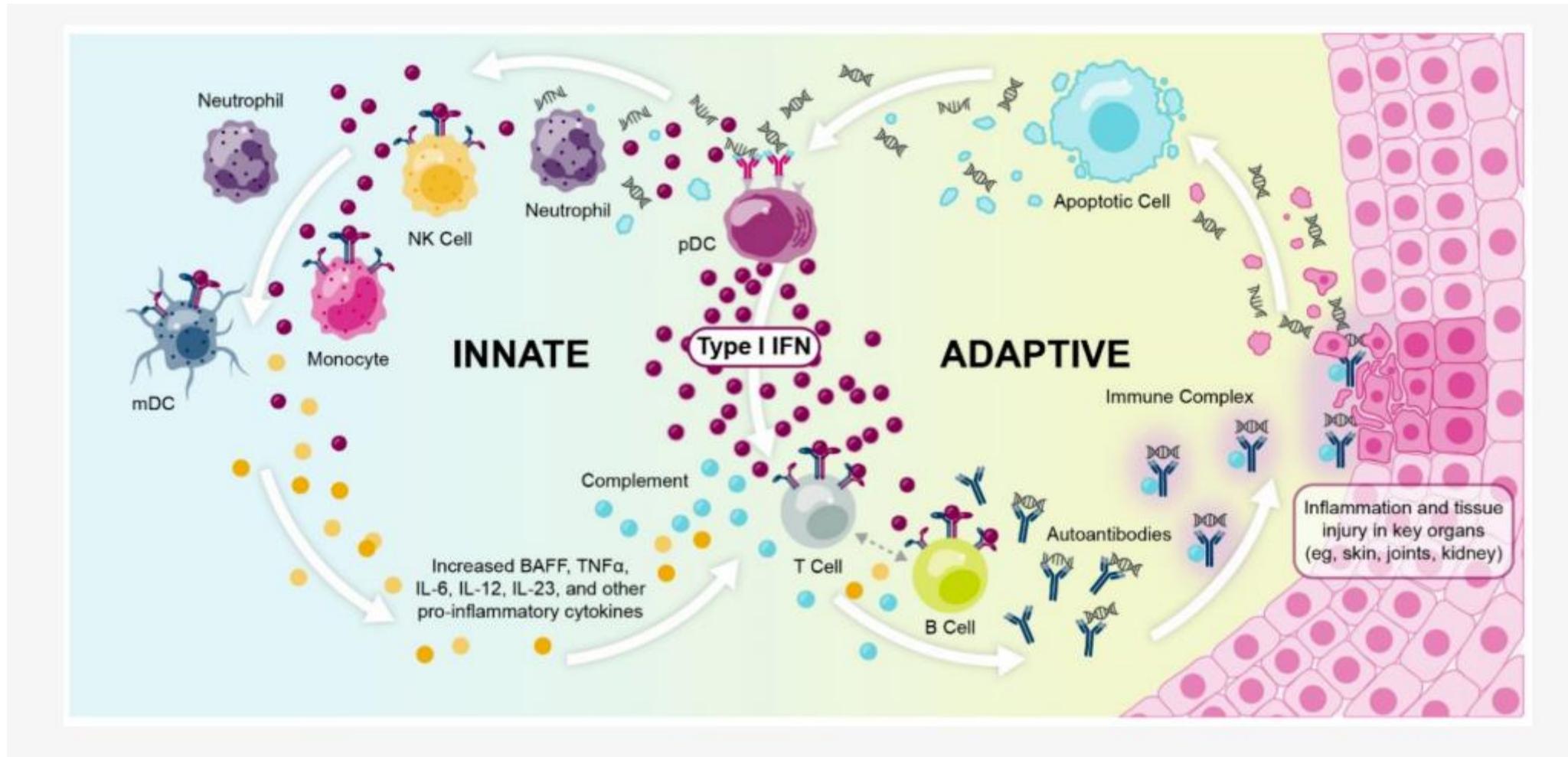
LES

Tsokos G. *N Engl J Med* 2011

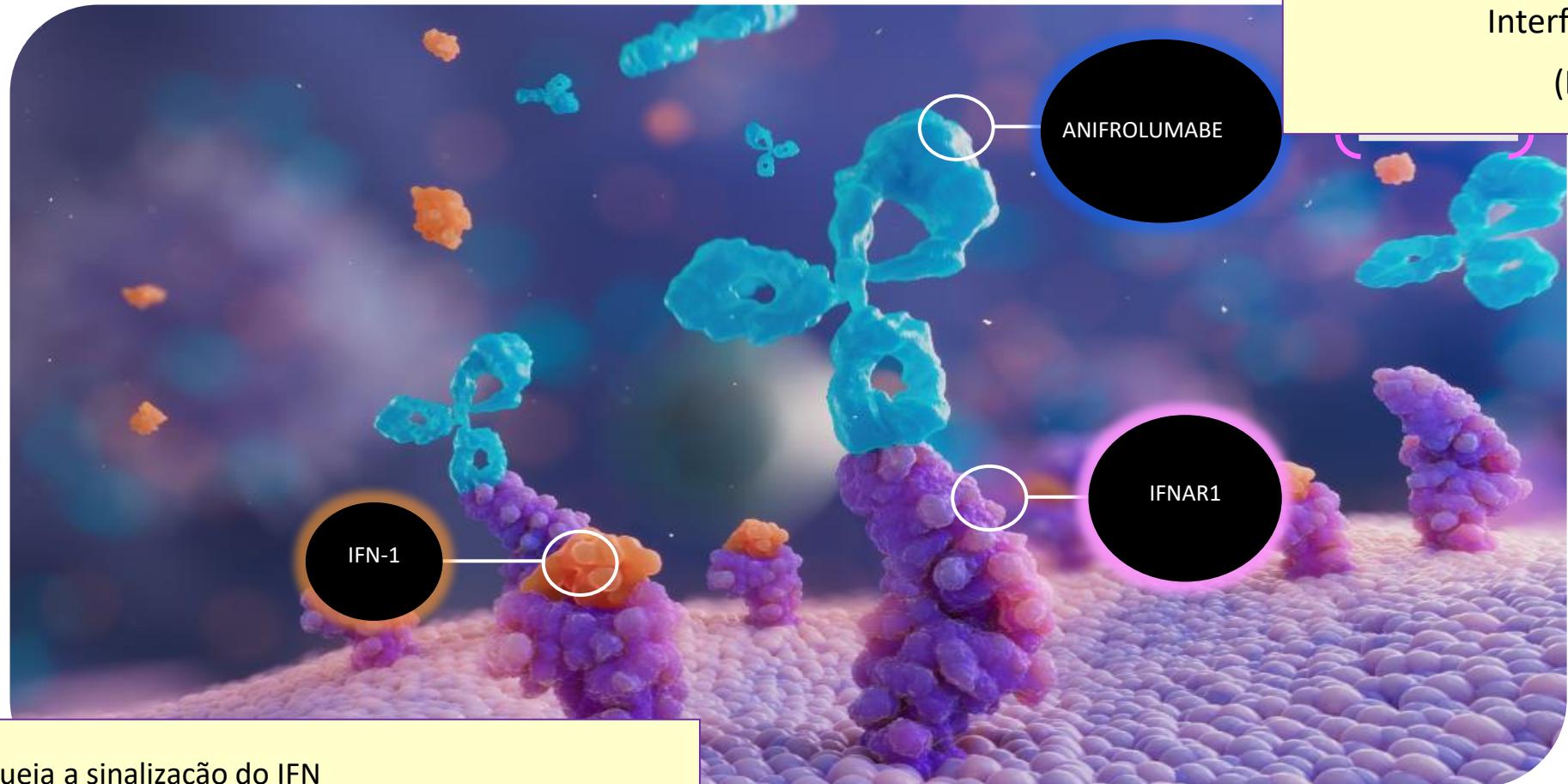
IFN: papel na imunidade e na autoimunidade



IFN – Papel central no LES



Anifrolumabe: Mecanismo de Ação



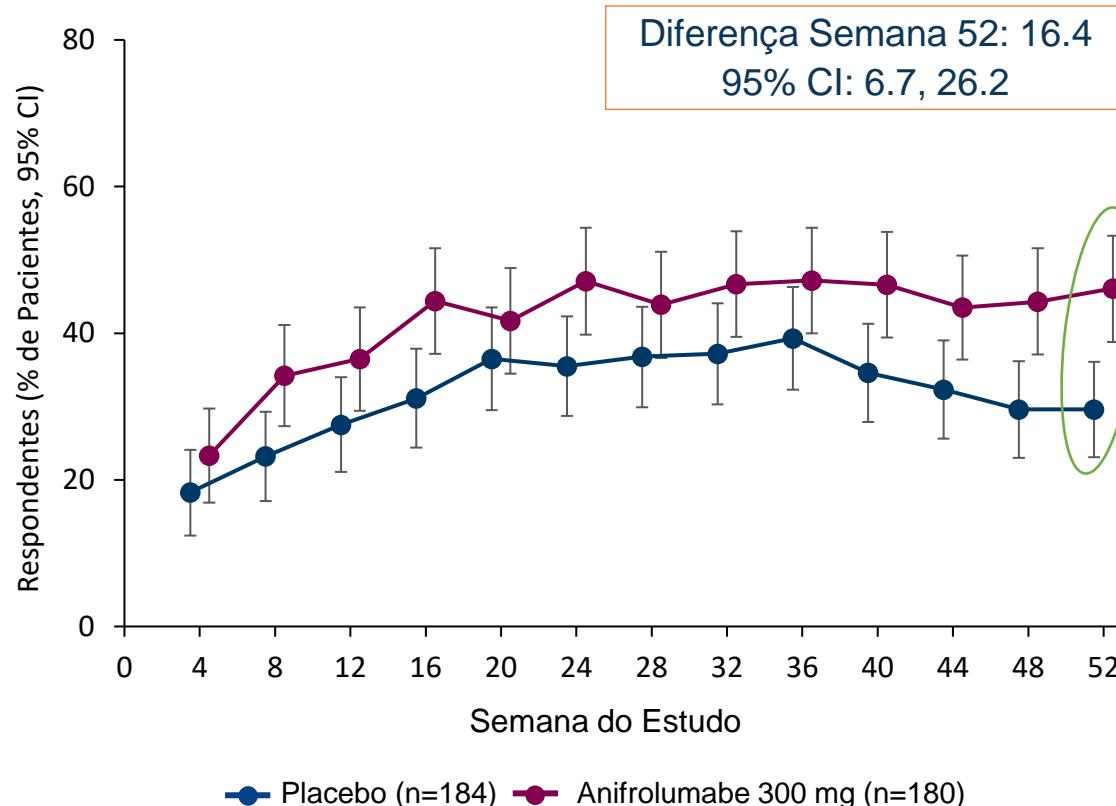
- ✓ Bloqueia a sinalização do IFN
- ✓ Induz a internalização do receptor
- ✓ Bloqueia a expressão gênica responsiva ao IFN

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

Anifrolumabe: maior resposta ao tratamento

TULIP 1 e 2

TULIP-1: Regras Alteradas para Medicação Restrita¹

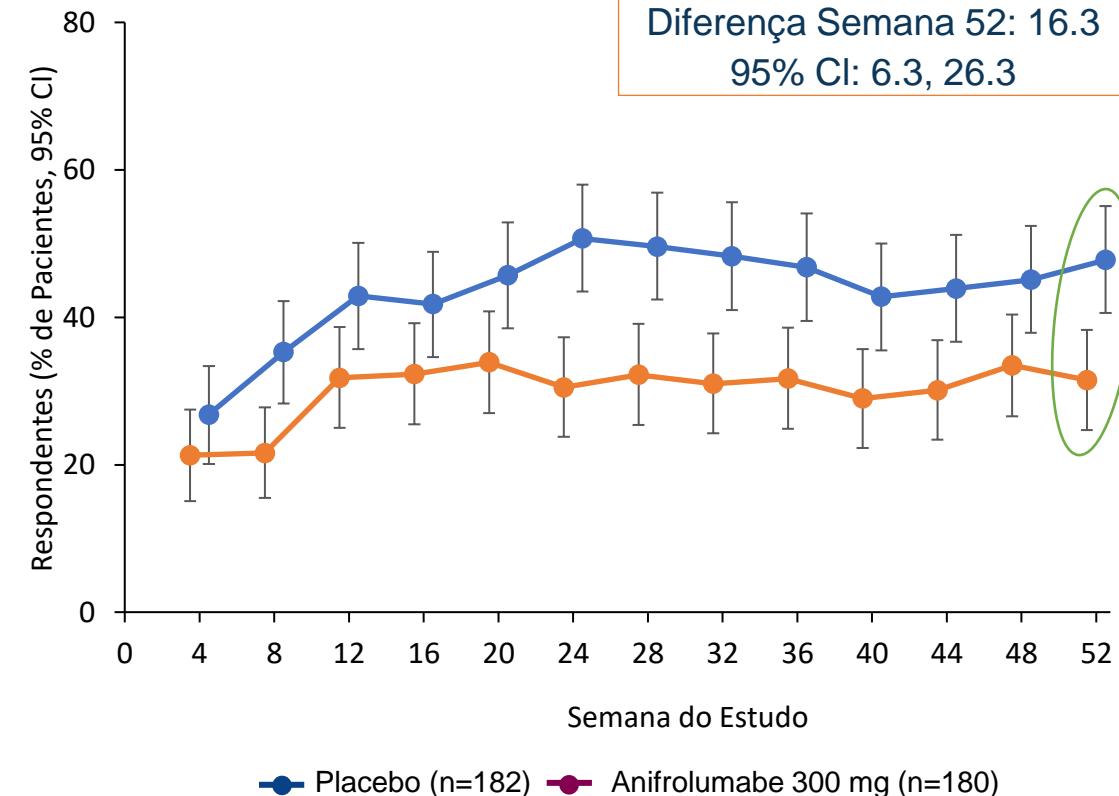


BICLA consistente independentemente de características basais

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.

TULIP-2²



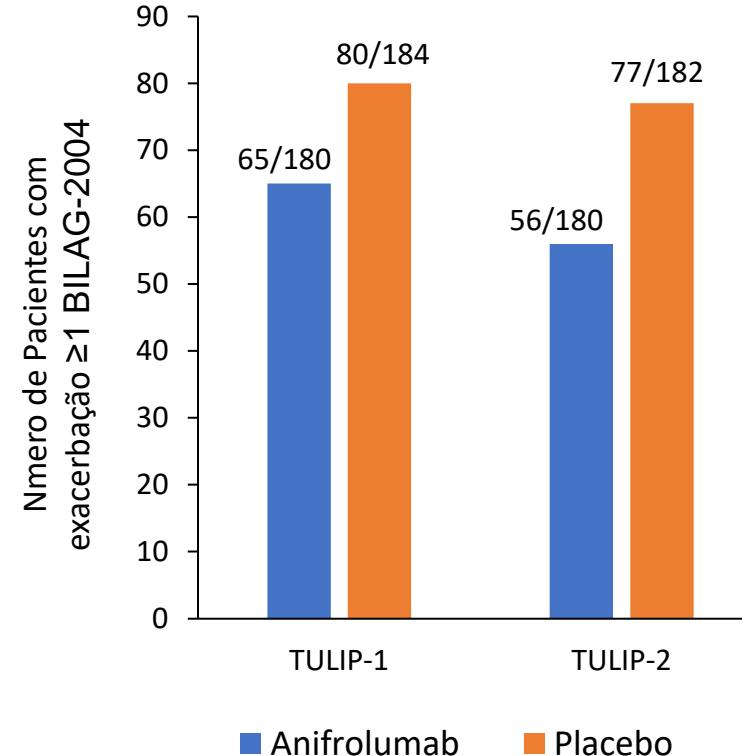
A resposta ao tratamento com anifrolumabe ficou evidente a partir da semana 4³

Anifrolumabe: redução nos flares

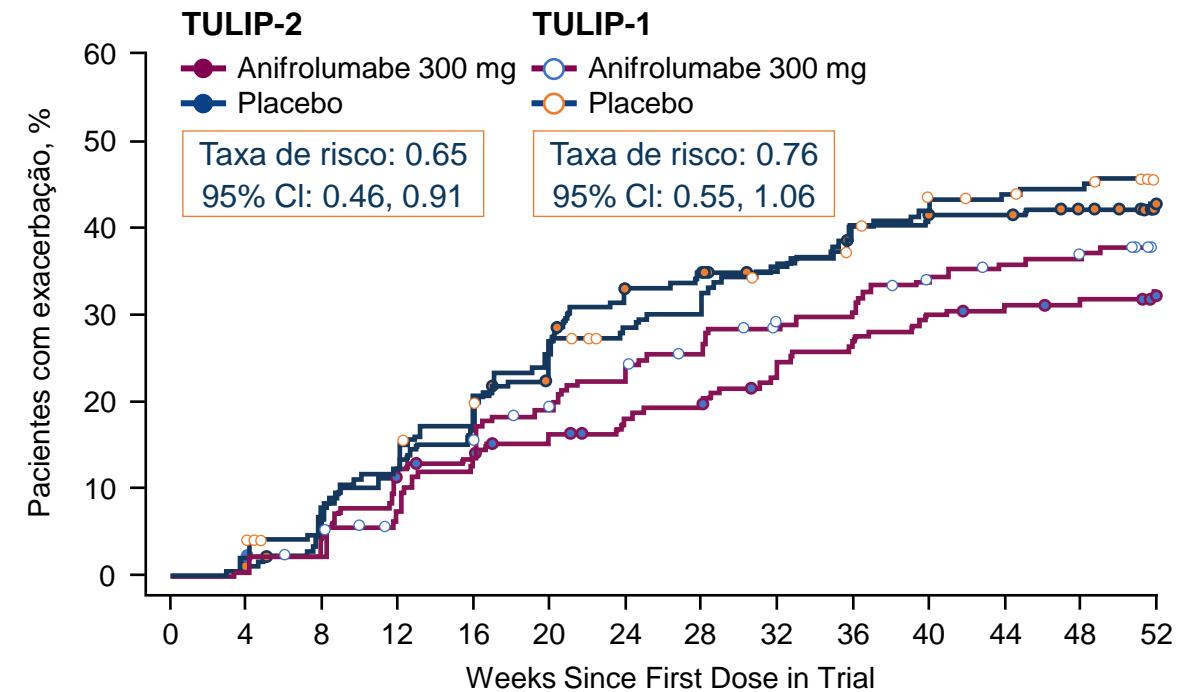
TULIP 1 e 2

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



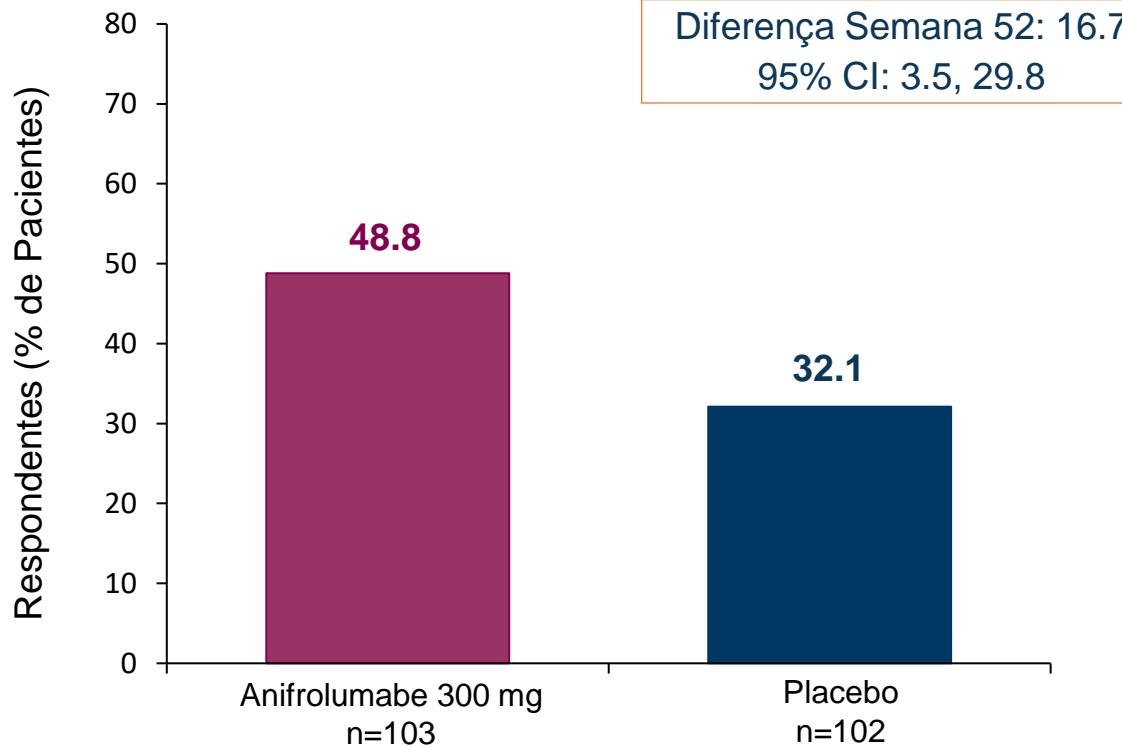
Tratamento prolongado com anifrolumabe até o primeiro flare nos estudos TULIP



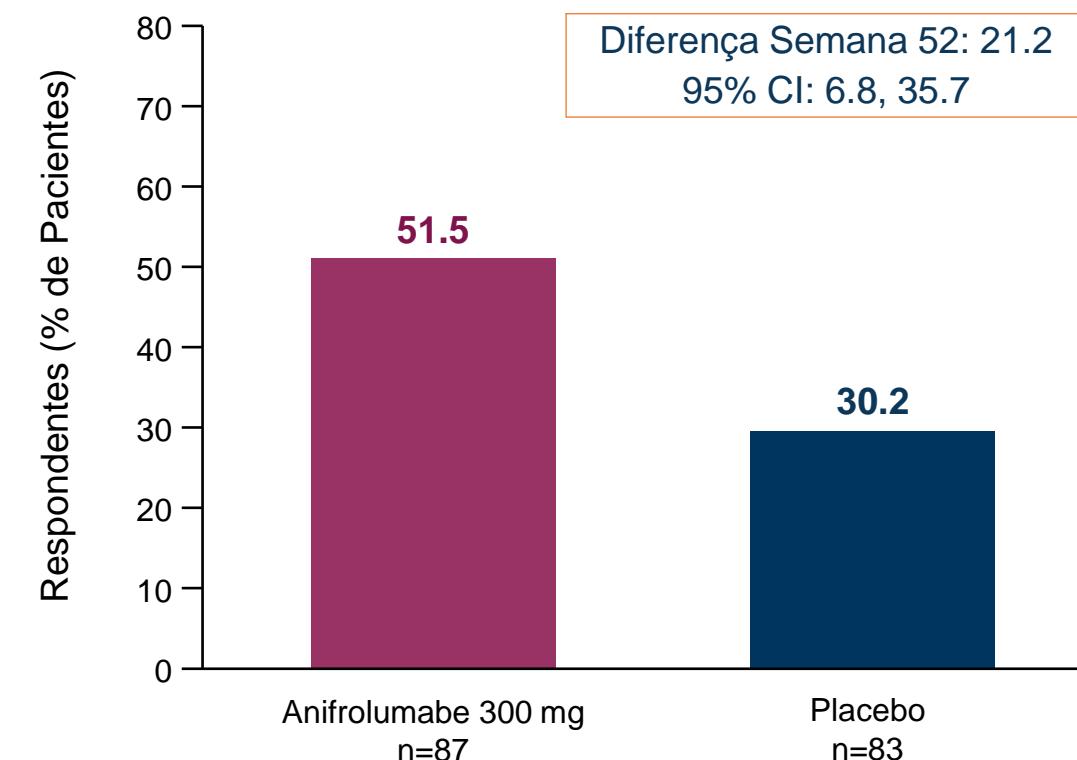
Anifrolumabe: redução sustentada nas doses de corticosteroide

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

TULIP-1¹

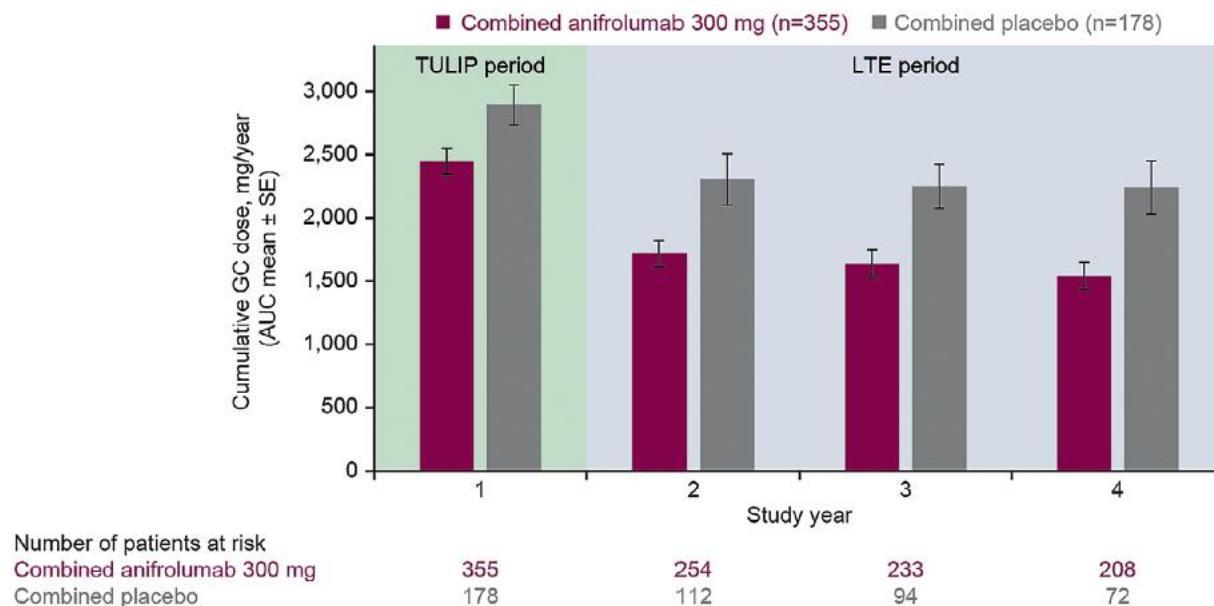


TULIP-2²

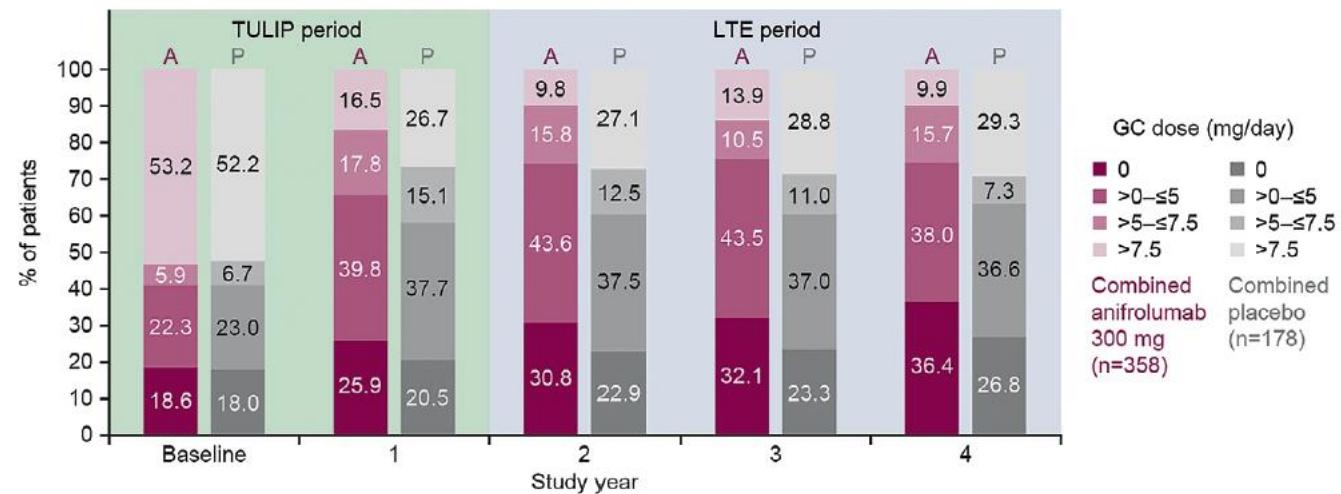


^aOs respondentes mantiveram a redução da dosagem de OCS para a metade de $\leq 7,5$ mg/d da Semana 40 até a Semana 52 avaliada em pacientes com dosagem de OCS ≥ 10 mg/d no início do estudo.

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

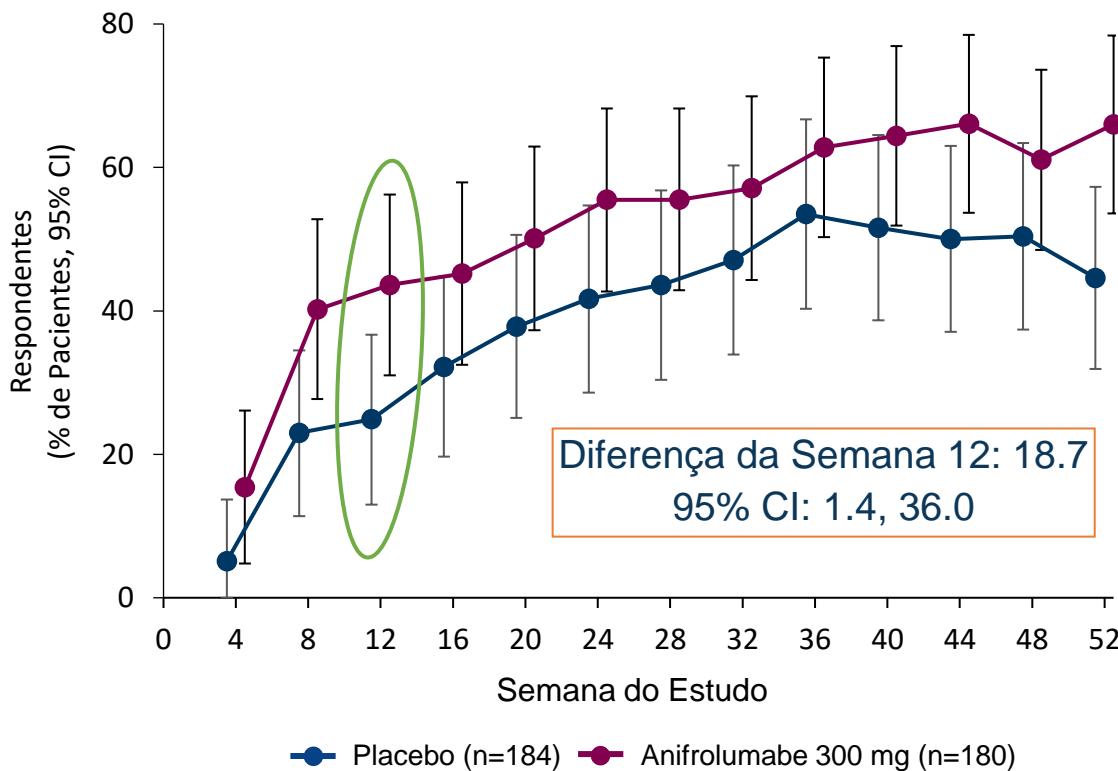


Maior proporção de pacientes com Prednisona ≤ 7,5mg/dia

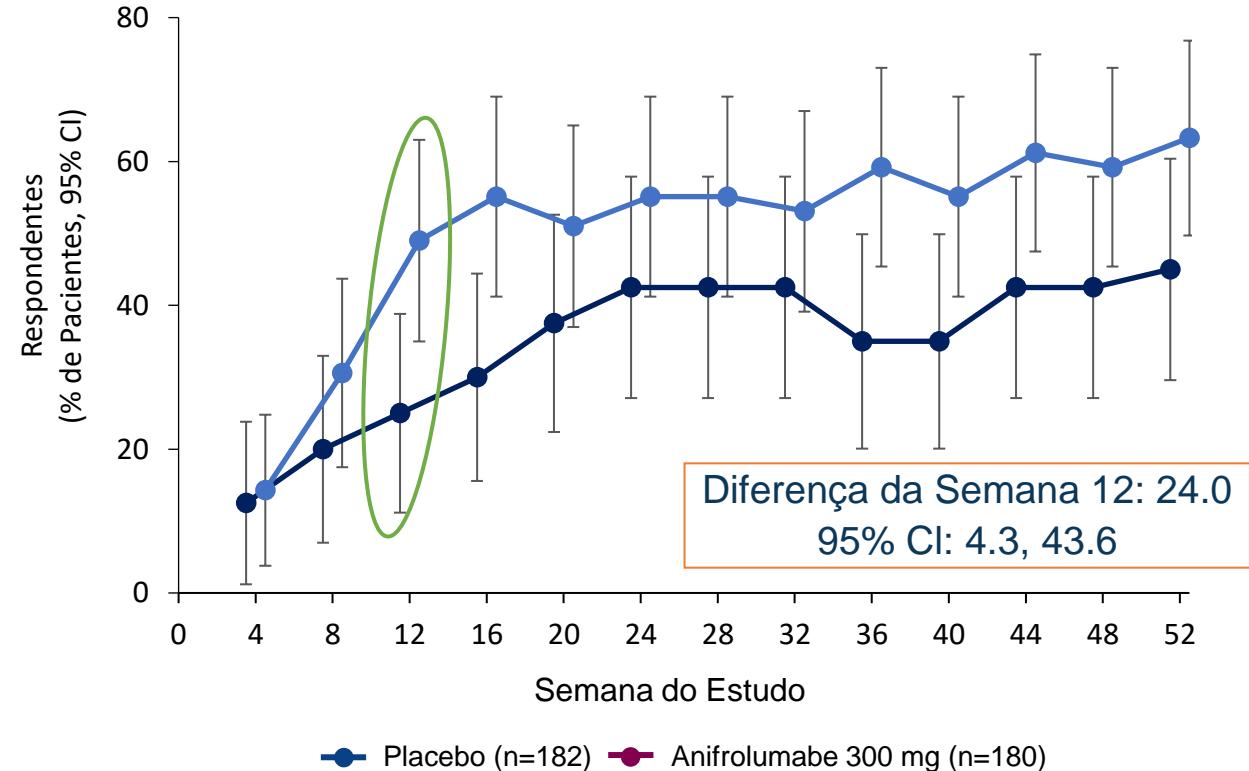
Anifrolumabe: melhorou consistentemente os sintomas de pele

Proporção de pacientes com basal CLASI ≥ 10 que alcançaram uma redução $\geq 50\%^a$

TULIP-1¹



TULIP-2²



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

^aEm pacientes com escore de ≥ 10 de basal CLASI.^{1,3}

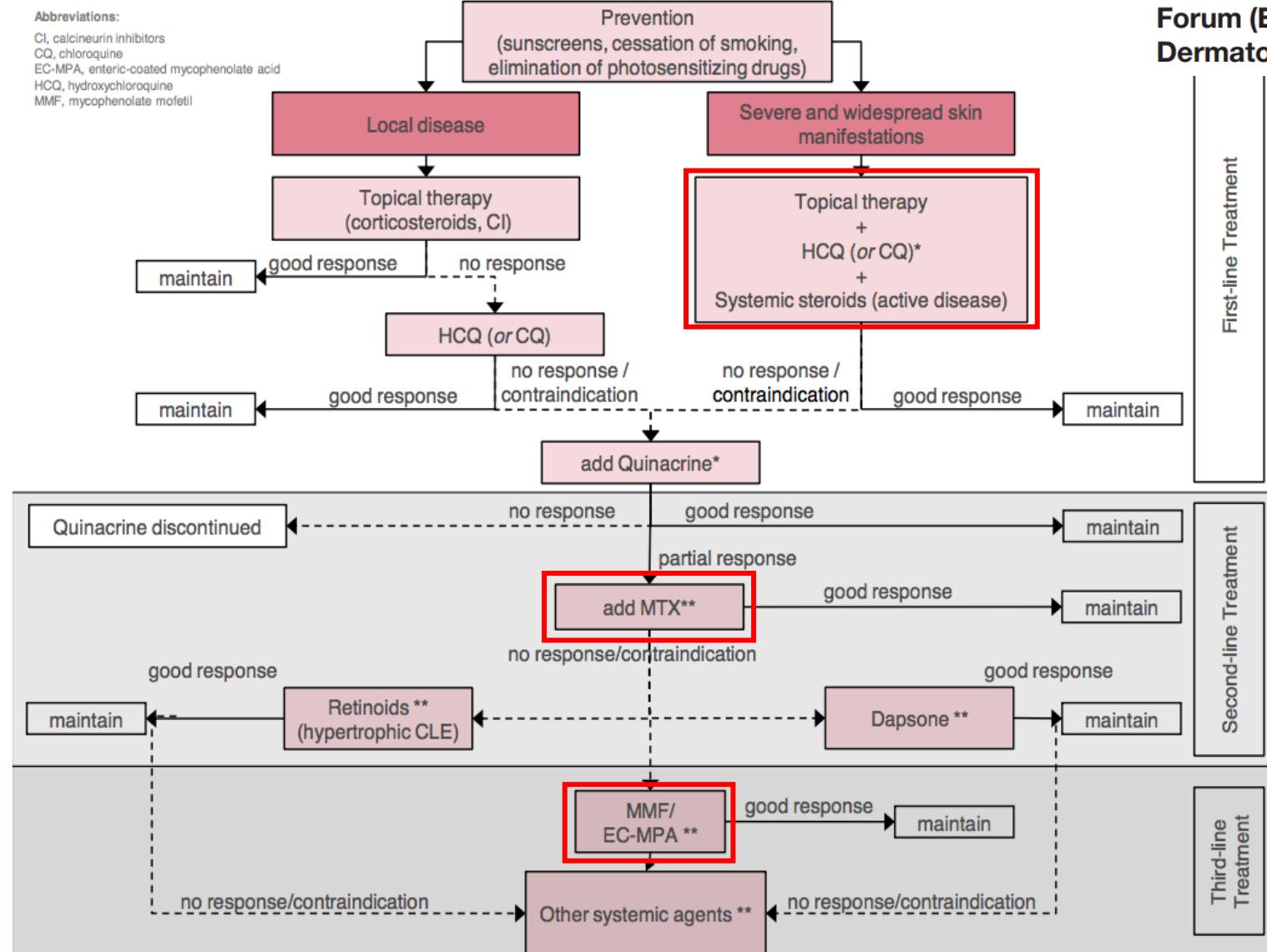
1. Furie RA et al. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e208-e219. 2. Morand EF et al. Conteúdo complementar. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. 3. Morand EF et al. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221.

Lúpus Cutâneo

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

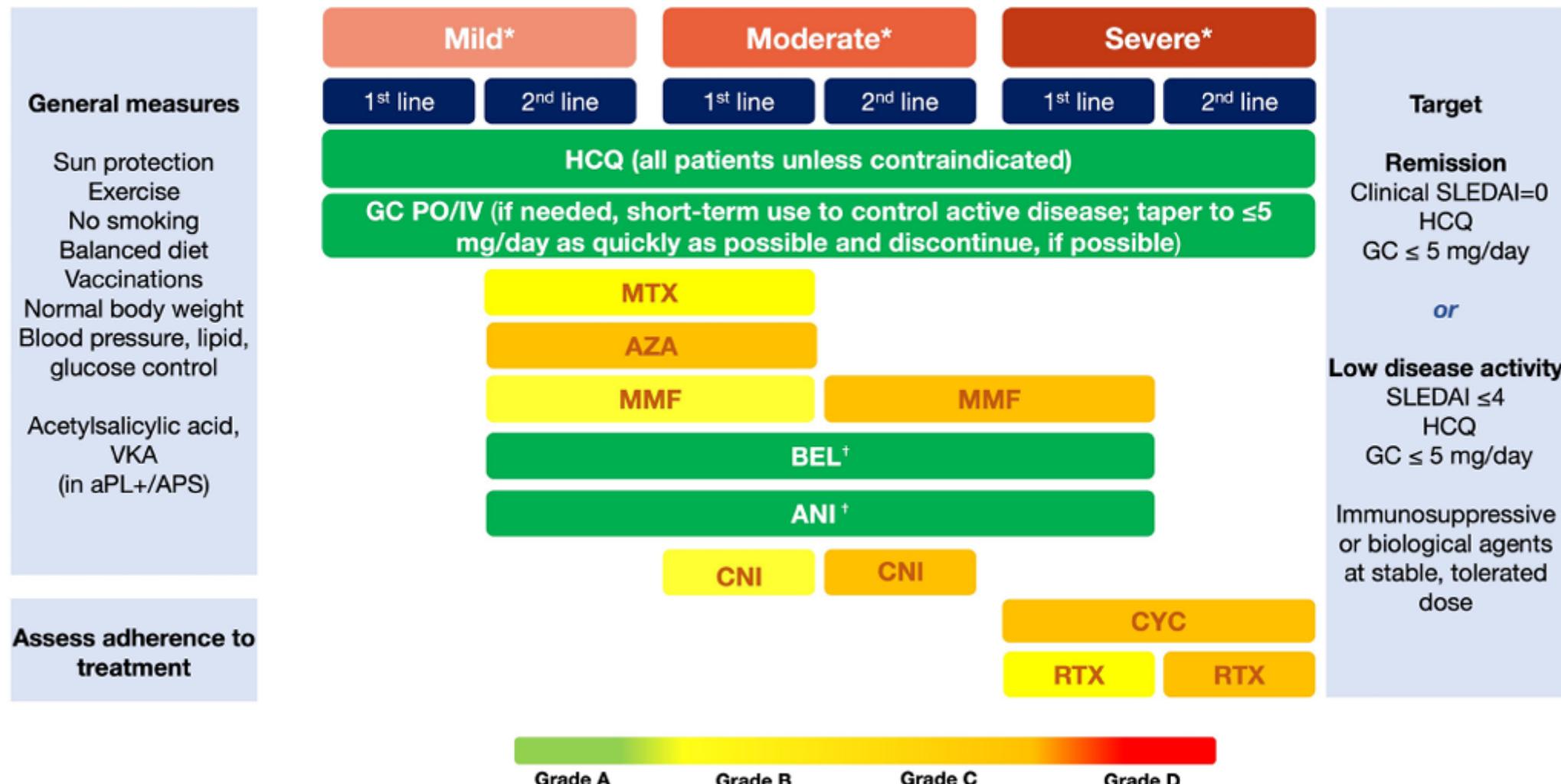
S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)

Figure 1. Treatment Algorithm.



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.

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 MDSJ

MSDJ, fem, 23 anos, negra

LES desde 2013

- ✓ **Fotossensibilidade, rash malar, alopecia**
- ✓ **Lúpus cutâneo discoide disseminado**
- ✓ **Serosite (pleurite)**
- ✓ **Hematológico (AHA1, 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

Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index

Anatomical Location	activity		damage		Anatomical Location
	Erythema	Scale/ Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/ Atrophy/ Panniculitis	
	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)		NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both	
1-Yes 0-No	1		
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)			



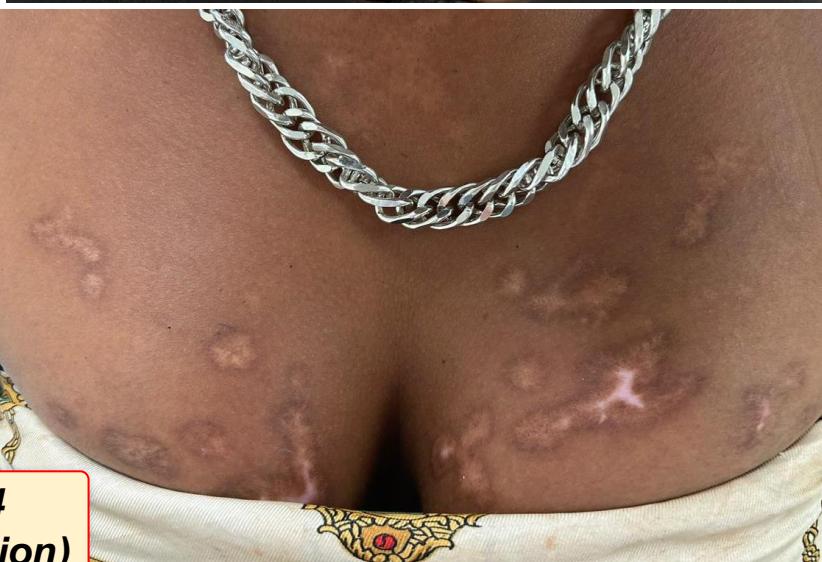
**Feb 27th, 2023
(Before 1st infusion)**

Prednisone 20mg
HXCQ 400mg
MMF 3g



**May 19th, 2023
(Before 3rd infusion)**

Prednisone 15mg
HXCQ 400mg
MMF 2g



**Feb 22nd, 2024
(Before 10th infusion)**

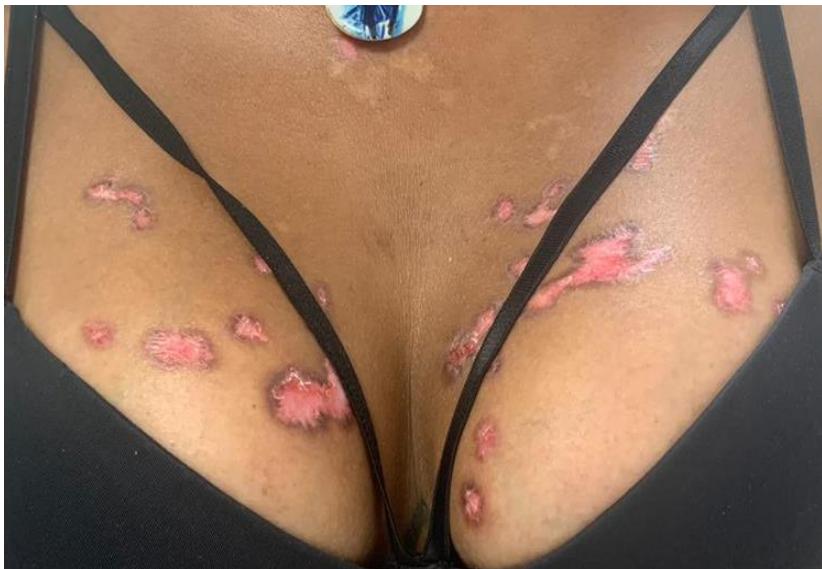
Prednisone 2,5 mg
HXCQ 400mg, MMF 1g



**Aug 22nd, 2024
(Before 15th infusion)**

HXCQ 400mg

Feb 27th, 2023
(Before 1st infusion)



Prednisone 20mg
HXCQ 400mg
MMF 3g

Aug 22nd, 2024
(Before 15th infusion)



HXCQ 400mg

**Feb 27th, 2023
(Before 1st infusion)**



Prednisone 20 mg
HXCQ 400mg, MMF 3g

**May 19th, 2023
(Before 3rd infusion)**



Prednisone 15 mg
HXCQ 400mg, MMF 2g

**Feb 22nd, 2024
(Before 10th infusion)**



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

**Aug 22nd, 2024
(Before 15th infusion)**



HXCQ 400mg

**Feb 27th, 2023
(Before 1st infusion)**



Prednisone 20 mg
HXCQ 400mg, MMF 3g

2
3

**Aug 22nd, 2024
(Before 15th infusion)**



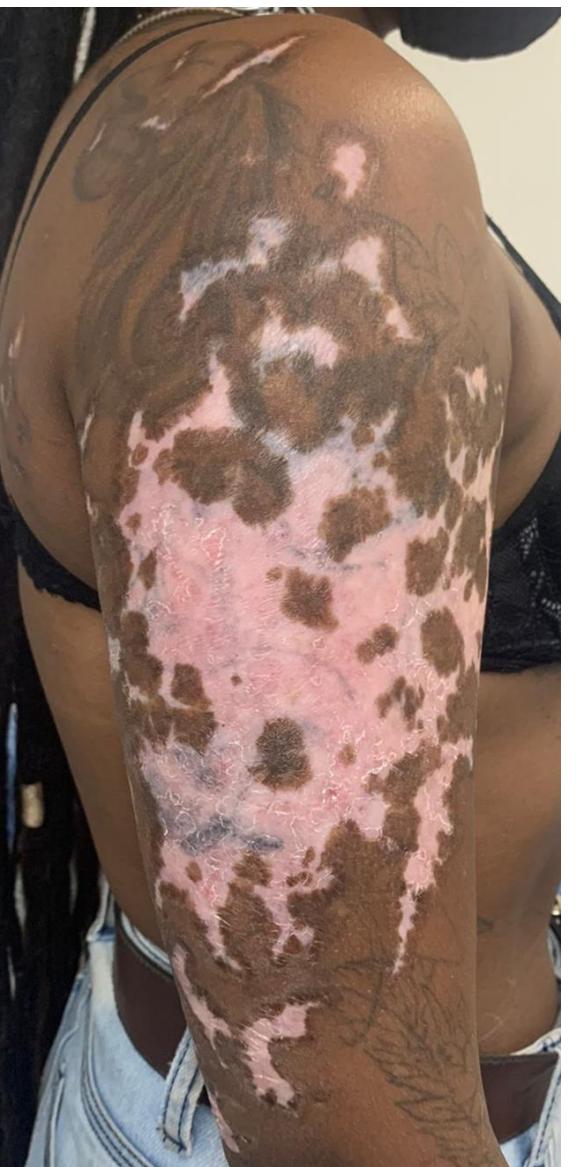
HXCQ 400mg

**Feb 27th, 2023
(Before 1st infusion)**



Prednisone 20 mg
HXCQ 400mg, MMF 3g

**May 19th, 2023
(Before 3rd infusion)**



Prednisone 15 mg
HXCQ 400mg, MMF 2g

**Feb 22nd, 2024
(Before 10th infusion)**



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

**Aug 22nd, 2024
(Before 15th infusion)**



HXCQ 400mg

**Feb 27th, 2023
(Before 1st infusion)**



2
5

Prednisona 20 mg
HXCQ 400mg, MMF 3g

**Aug 22nd, 2024
(Before 15th infusion)**



HXCQ 400mg

Feb 27th, 2023
(Before 1st infusion)



Prednisone 20 mg
HXCQ 400mg, MMF 3g

May 19th, 2023
(Before 3rd infusion)



Prednisone 15 mg
HXCQ 400mg, MMF 2g

Feb 22nd, 2024
(Before 10th infusion)



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

Aug 22nd, 2024
(Before 15th infusion)



HXCQ 400mg

**Feb 27th, 2023
(Before 1st infusion)**



Prednisone 20 mg
HXCQ 400mg, MMF 3g

2
7

**Aug 22nd, 2024
(Before 15th infusion)**



HXCQ 400mg

**Feb 27th, 2023
(Before 1st infusion)**



Prednisone 20 mg²
HXCQ 400mg, MMF 3g

**May 19th, 2023
(Before 3rd infusion)**



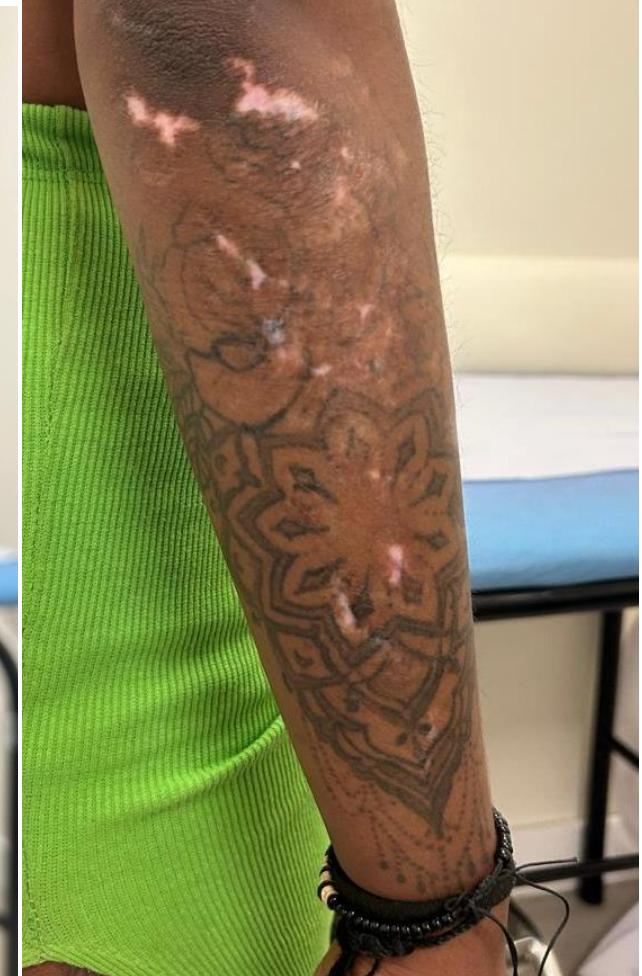
Prednisone 15 mg
HXCQ 400mg, MMF 2g

**Feb 22nd, 2024
(Before 10th infusion)**



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

**Aug 22nd, 2024
(Before 15th infusion)**



HXCQ 400mg

Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index

Anatomical Location	activity		damage		Anatomical Location
	Erythema	Scale/ Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/ Atrophy/ Panniculitis	
	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)		NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both	
1-Yes 0-No	1		
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)		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)	
7			

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

Feb 27th, 2023
(Before 1st infusion)



Prednisone 20 mg
HXCQ 400mg, MMF 3g

3
0
3
0

Aug 22nd, 2024
(Before 15th infusion)



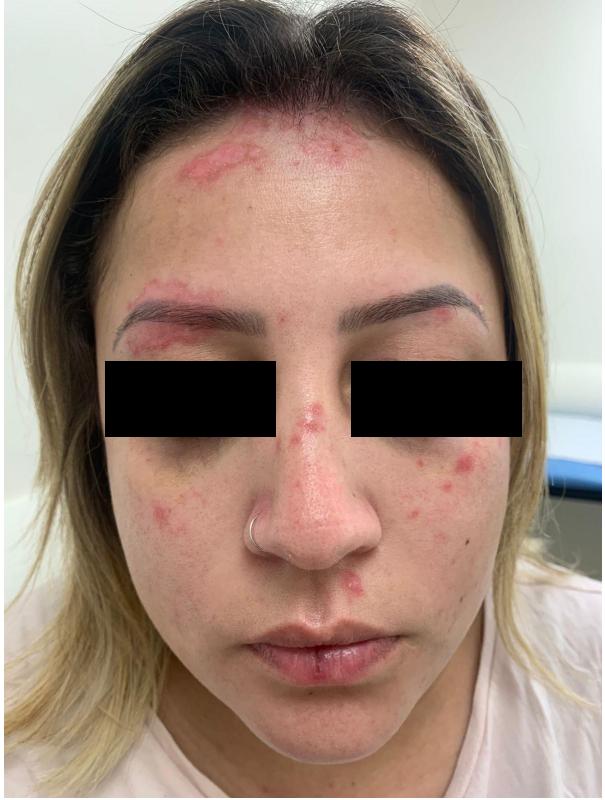
HXCQ 400mg

- ✓ 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 23th, 2023
(Before 1st infusion)



Prednisona 20 mg,
HXCQ 400mg, AZA 200mg

May 25th, 2023
(Before 3rd infusion)



MMP, 27 a, LES desde 17 anos



MMP, 27 a, LES desde 17 anos

Feb 23th, 2023
(Before 1st infusion)



May 25th, 2023
(Before 3rd infusion)



MMP, 27 a, LES desde 17 anos

*Feb 23th, 2023
(Before 1st infusion)*



*May 25th, 2023
(Before 3rd infusion)*



MMP, 27 a, LES desde 17 anos

Feb 23th, 2023
(Before 1st infusion)



May 25th, 2023
(Before 3rd infusion)

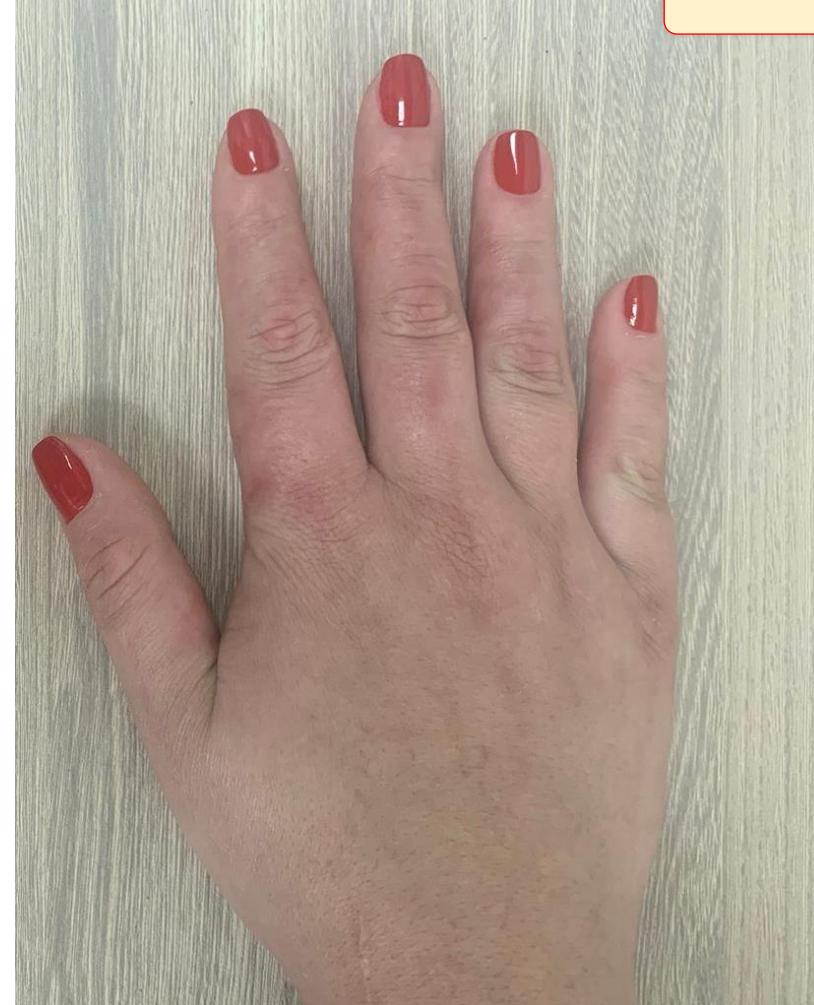


MMP, 27 a, LES desde 17 anos

Feb 23th, 2023
(Before 1st infusion)



May 25th, 2023
(Before 3rd infusion)



MMP, 27 a, LES desde 17 anos

Feb 23th, 2023
(Before 1st infusion)



May 25th, 2023
(Before 3rd infusion)



MMP, 27 a, LES desde 17 anos



MMP, 27 a, LES desde 17 anos

Feb 23th, 2023
(Before 1st infusion)



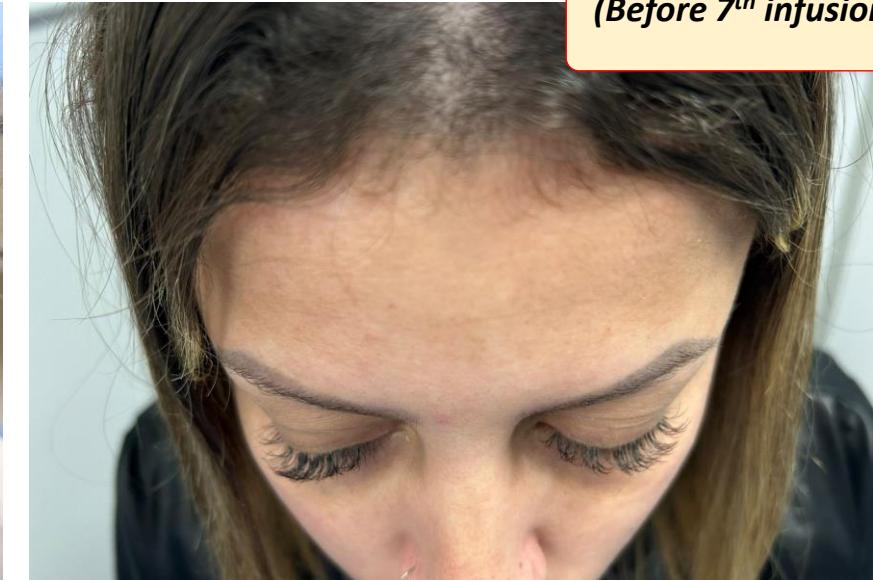
Prednisone 20 mg,
HXCQ 400mg, AZA 200mg

May 25th, 2023
(Before 3rd infusion)



Prednisone 15 mg,
HXCQ 400mg, AZA 150mg

Jan 15th, 2024
(Before 7th infusion)



HXCQ 400mg

FRS, 54 a, LES desde 33 anos

Aug 7th, 2023
(Before 1st infusion)



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

Jan 8th, 2024
(Before 4th infusion)



Prednisone 5 mg,
HXCQ 400mg, MMF 2g

FRS, 54 a, LES desde 33 anos

Aug 7th, 2023
(Before 1st infusion)



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

Jan 8th, 2024
(Before 4th infusion)



Prednisone 5 mg,
HXCQ 400mg, MMF 2g

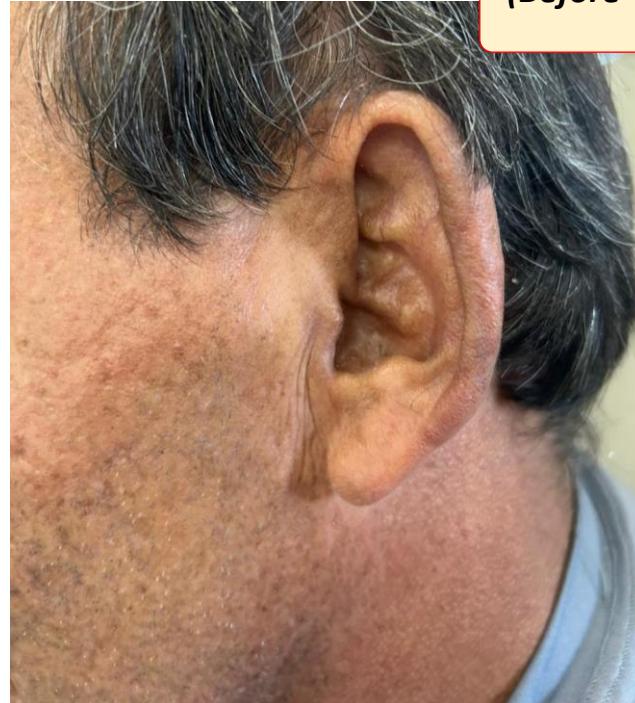
FRS, 54 a, LES desde 33 anos

Aug 7th, 2023
(Before 1st infusion)



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

Jan 8th, 2024
(Before 4th infusion)



Prednisone 5 mg,
HXCQ 400mg, MMF 2g

FRS, 54 a, LES desde 33 anos

Aug 7th, 2023
(Before 1st infusion)



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

Jan 8th, 2024
(Before 4th infusion)



Prednisone 5 mg,
HXCQ 400mg, MMF 2g

FRS, 54 a, LES desde 33 anos

Aug 7th, 2023
(Before 1st infusion)



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

Aug 7th, 2023
(Before 1st infusion)



“Dra, vem cá! Depois de anos a minha unha está voltando”

Prednisone 5 mg,
HXCQ 400mg, MMF 2g

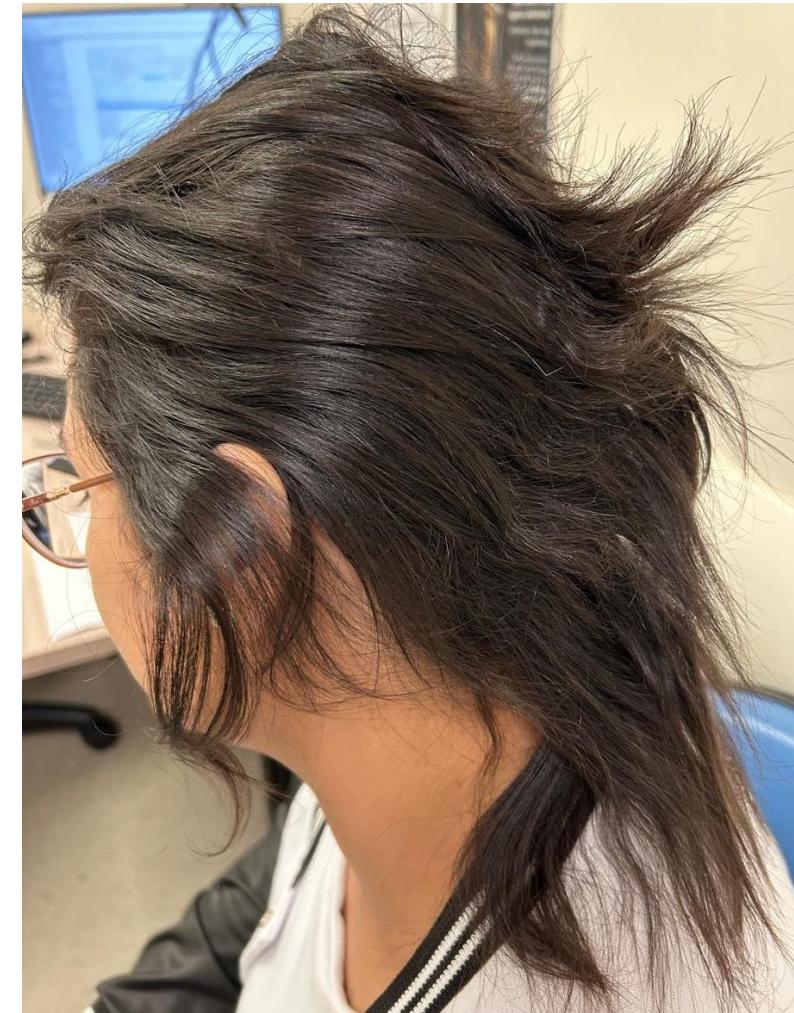
Jan 8th, 2024
(Before 4th infusion)



Paciente MOBS



Paciente MOBS



Paciente MOBS



Paciente MOBS





luciana.seguro@hc.fm.usp.br

Metamorfozes, 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 ≥ 10 ; CLASI ≥ 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.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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?

P (população)	Pacientes com LES com moderada a alta atividade da doença que falharam a terapia tripla à base de antimalárico + corticoide+imunossupressor
I (intervenção)	Anifrolumabe 300 mg intravenoso a cada 28 dias + terapia tripla (hidroxicloroquina + corticosteróide [prednisona $\geq 7,5$ mg ou equivalente] + um imunossupressor)
C (comparadores)	Placebo + Terapia tripla (hidroxicloroquina + corticosteróide [prednisona $\geq 7,5$ mg ou equivalente] + um imunossupressor)
O (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 $< 0,25$ g em 24 h; sistema de índice BILAG de C, pontuação SLEDAI ≤ 2 ou 3); e, Redução na atividade cutânea da doença (CLASI).</p>
T (tipos de estudos)	- Revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise que incluem 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 incluem 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	Desfecho Primário: Proporção de pacientes com resposta no índice SRI-4 na semana 52 Desfechos Secundários: 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

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	Desfecho Primário: Resposta no índice BICLA na semana 52 Desfechos Secundários: 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

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"> • Anifrolumabe 300mg (“LTE anifrolumabe”) (n=257) • Anifrolumabe 150mg para 300 mg (n=67) + Pacientes que mudaram de placebo para anifrolumabe 300 mg (n=111)
Comparador	Placebo + terapia padrão (“LTE placebo”) (n=112)
Desfechos	<p>Desfecho Primário: Resposta no índice BICLA na semana 52</p> <p>Desfechos Secundários: 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 ≥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.

AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS OU QUALIDADE METODOLÓGICA

- ❖ 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 dossier (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">• Hidroxicloroquina,• Corticosteroides e• um imunossupressor (micofenolato, metotrexato, ciclofosfamida ou azatioprina)	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
Comparadores:	Tratamento Padrão.
População-alvo:	Média anual de 1.987 pacientes
Difusão (três cenários):	<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>
Impacto orçamentário incremental:	<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



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](#)



[@ANS_reguladora](#)



[compay/ans_reguladora](#)



[@ans.reguladora](#)



[ansreguladoraofic](#)

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 GRILLO	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 INOUYE 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 HOEFLER	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