

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

SAPHNELO (ANIFROLUMAB)

Terapêutica adjuvante para o tratamento de doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo moderado a grave, positivo para autoanticorpos apesar da terapêutica-padrão

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12/01/2024

Saphnelo (Anifrolumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 08/01/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Anifrolumab

Nome do medicamento: Saphnelo

Apresentação:

1 Unidade, Concentrado para solução para perfusão, 150 mg/ml, registo n.º 5832134

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Saphnelo é indicado como terapêutica adjuvante para o tratamento de doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo moderado a grave, positivo para autoanticorpos apesar da terapêutica padrão.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Saphnelo (Anifrolumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público como *“terapêutica adjuvante para o tratamento de doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo moderado a grave, positivo para autoanticorpos apesar da terapêutica-padrão”*.

Face a belimumab o medicamento não demonstrou valor terapêutico acrescentado. Contudo, foi considerado equivalente, na indicação em avaliação.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Saphnelo (Anifrolumab), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O LES é uma síndrome autoimune caracterizada pela produção de anticorpos IgG de elevada afinidade, dirigidos para antígenos nucleares ou fosfolípidos da membrana. O LES é uma doença de causa desconhecida. Contudo, estudos realizados sugerem que a sua etiologia é multifatorial, em que fatores genéticos, hormonais, imunológicos e ambientais estão envolvidos. A exposição solar parece ter um papel crucial no despoletar da doença e também no desencadear de agudizações.

Está estimado que a prevalência nacional do LES seja de 0,1% (IC95% 0,1-0,2%), tipicamente mulheres em idade reprodutiva. O início da doença ocorre entre os 16 e os 49 anos em cerca de 75% dos casos, mas a doença pode também ocorrer em crianças ou em indivíduos com mais de 65 anos. O LES é mais frequente nos africanos, asiáticos e hispânicos e pode apresentar características clínicas distintas nestas populações. Não foram encontrados dados da incidência do LES em Portugal. Em Espanha existem estudos que avaliam a incidência do LES entre 1,9 – 3,6 por 100,000 pessoas ano.

A evolução do LES é muito variável, podendo apresentar-se como uma doença com constante atividade e persistência de sintomas ao longo do tempo, ou evoluir com períodos de agudização intercalados com períodos de remissão.

Os doentes com LES apresentam uma variedade de manifestações clínicas que podem diferir dramaticamente de doente para doente. Na maioria dos casos (90%) estão presentes manifestações cutâneas e/ou articulares. Alguns doentes podem apresentar manifestações de maior gravidade, nomeadamente envolvimento do rim (37%) ou alterações neuropsiquiátricas (18%). O LES pode ainda apresentar um envolvimento gastrointestinal, respiratório, cardiovascular, neuropsiquiátrico, oftalmológico e hematológico.

Os anticorpos antinucleares (ANA) estão presentes em mais de 98% dos doentes, entre outros anticorpos que podem ser produzidos (anti-DNAs, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP ou anticorpos antifosfolipídicos).

Uma meta-análise de estudos desde 1950 até 2000 mostrou que a sobrevivência a 5 anos nos doentes com LES aumentou de 74,8% para 94,8%, e de 63,2% para 91,4% a 10 anos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O anifrolumab é um anticorpo monoclonal dirigido contra o recetor do interferão (IFN) do tipo I, caracterizando-se por elevada especificidade e afinidade na ligação a esse recetor, inibindo assim a atividade de todos os IFN do tipo I. Níveis elevados de IFN do tipo I foram associados a atividade da doença no LES e gravidade das manifestações clínicas. Como o recetor do IFN do tipo I medeia a sinalização celular de todos os IFN do tipo I, o bloqueio promovido pelo anifrolumab inibe a expressão genética que seria mediada por esta via, e assim a atividade inflamatória e imunológica que daí resultaria. Esta é a base para o seu potencial efeito benéfico no tratamento de doentes com LES.

O objetivo do tratamento do LES é assegurar a sobrevivência do doente a longo prazo, alcançar o melhor controlo da atividade da doença possível, prevenir o dano de órgão, minimizar a toxicidade farmacológica e melhorar a qualidade de vida destes doentes. O tratamento não farmacológico tem uma importância significativa no controlo destes doentes e inclui a proteção contra radiação ultravioleta, medidas dietéticas, recomendação de hábitos de vida saudável e cessação tabágica. A escolha do tratamento farmacológico é altamente individualizada e depende dos sintomas, órgãos e sistemas envolvidos e da gravidade da atividade da doença. Em geral, todos os doentes devem ser tratados com hidroxicloroquina, exceto se estiver contraindicada. Este fármaco demonstrou diminuir os sintomas músculo-esqueléticos, constitucionais e mucocutâneos, além de ter diminuído o risco de *flares*, dano de órgão e mortalidade em geral.

Doentes com atividade da doença moderada podem necessitar também de corticoterapia em dose intermédia ou baixa (pelo menor período de tempo possível). Nestes casos, o uso de fármacos poupadores de corticoides como a azatioprina e o metotrexato podem ser também utilizados.

Doentes com manifestações graves ou ameaçadores da vida requerem corticoterapia em altas doses em monoterapia ou em combinação com outros fármacos imunossuppressores, tais como o micofenolato de mofetil, ciclofosfamida ou rituximab. Esta terapêutica de indução é seguida de titulação da dose da corticoterapia e de um período de terapêutica imunomoduladora de manutenção com o objetivo de consolidar a remissão e prevenir *flares*. Adicionalmente, o belimumab tem aprovação como terapêutica adjuvante em doentes adultos com LES ativo com positividade para autoanticorpos, apesar da terapêutica-padrão prévia.

Adequação das apresentações à posologia¹

Aplicando as regras previstas na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, as embalagens propostas para avaliação prévia (frasco para injetáveis) cumprem a adequação aos possíveis esquemas terapêuticos, não se prevendo desperdícios.

Horizonte temporal¹

Relativamente à resposta clínica ao tratamento instituído, o horizonte temporal é de 13 meses, que foi o tempo avaliado nos ensaios clínicos TULIP-1 e TULIP-2. Os resultados de eficácia após este período são incertos devido à falta de dados a longo prazo.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Segundo os dados epidemiológicos do Pordata para 2020, o grupo etário com idade igual ou superior a 18 anos representa aproximadamente 8.582.745 indivíduos. A prevalência de lúpus eritematoso sistémico (LES) foi estimada em 0,1% (95%IC, 0,1-0,2%) que totaliza 8.583 doentes adultos portugueses com LES. Considerando que cerca de 52,2% dos doentes com LES em Portugal apresentam doença moderada ou grave, teremos 4.480 doentes adultos com LES ativo moderado a grave.

Num estudo multinacional, de vida real, realizado em 2014 com doentes com LES, apenas 56,1% dos doentes com LES moderado a grave estavam controlados. Desta forma, considerando que 43,9% destes doentes com LES não estavam controlados, teremos um número de 1.967 doentes adultos com LES ativo moderado a grave não controlado.

Uma vez que o tratamento com Saphnelo deve continuar até ser observado benefício clínico ou até desenvolvimento de toxicidade inaceitável, o laboratório propõe que sejam considerados um total de 1.967 novos doentes no 1º ano e 1.967 novos doentes no 2ºano.

Dado que o estudo apresentado foi realizado antes da introdução generalizada do belimumab, e este fármaco apresenta um índice de resposta de 61,4%, considera-se que o número de doentes previstos para o primeiro e segundo ano sejam revistos em baixa:

- 1º ano: 984 novos doentes
- 2º ano: 984 doentes (sendo que o número de novos doentes poderá compensar o número de doentes que sofreram efeitos secundários ou que interromperam a medicação por ausência de eficácia).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de anifrolumab “*como terapêutica adjuvante para o tratamento de doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo moderado a grave, positivo para autoanticorpos apesar da terapêutica-padrão*”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação do anifrolumab.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com LES ativo moderado a grave, positivo para autoanticorpos apesar da terapêutica-padrão	<ul style="list-style-type: none">Anifrolumab mais terapêutica imunossupressora	<ul style="list-style-type: none">Belimumab mais terapêutica imunossupressora

Termos de comparação¹

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de anifrolumab é de 300 mg administrados por via intravenosa a cada 4 semanas.
	Medicamento comparador	A dose recomendada de belimumab é de 200 mg, uma vez por semana, administrada por via subcutânea.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: *Outcomes* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Resposta clínica (avaliação por escala validada, ex. BICLA)	9	Crítica
Atividade da doença (por exemplo, BILAG, SLEDAI)	8	Crítica
Redução da dose de corticoides	6	Importante
Agudizações severas do LES (<i>flares</i>)	7	Crítica
Número de articulações tumefactas e dolorosas	7	Crítica
Qualidade de vida	9	Crítica
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítica
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

A revisão sistemática² identificou 26 citações, tendo 10 estudos sido incluídos na meta-análise em rede³: três estudos que comparavam anifrolumab com placebo (TULIP-1⁴, TULIP-2⁵, MUSE⁶), cinco estudos que comparavam belimumab com placebo (BLISS-52, BLISS-76, BLISS-SC⁷, BEL113750, EMBRACE), um estudo que comparava rituximab com placebo (EXPLORER), e um estudo que comparava ustecinumab com placebo (*Van Vollenhoven et al*).

Assim, dos 10 estudos incluídos na rede de evidência, 8 estudos incluíam os fármacos de interesse. Contudo, os estudos BLISS-52, BLISS-76, BEL113750, e EMBRACE não usaram a dose nem a via de administração (subcutânea) aprovada, pelo que foram considerados não relevantes para a presente avaliação. Apenas o estudo BLISS-SC⁷ utilizou belimumab na dose de 200 mg administrada cada 4 semanas por via subcutânea que é a dose aprovada.

Por este motivo apenas serão descritos de forma sumária os 3 estudos de anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), e um dos estudos de belimumab (BLISS-SC).

O TAIM submeteu também comparações indiretas ancoradas utilizando os métodos de comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect comparisons*, MAIC) e comparações de tratamentos simulados (*simulated treatment comparisons*, STC). Contudo, apenas se aceitam estes métodos de comparação em situações excepcionais nas quais o LES não se enquadra. Por este motivo estas análises foram consideradas não informativas para a tomada de decisão, e não serão mais referidas neste relatório.

Descrição dos estudos avaliados

Meta-análise³ em rede comparando anifrolumab com belimumab

Métodos

Identificação de informação

A empresa submeteu uma revisão sistemática² que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança de anifrolumab, belimumab, e tratamentos padrão no tratamento do lúpus ativo moderado a grave.

A pesquisa foi realizada em 17 de setembro de 2020. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre múltiplos tratamentos, de forma direta e indireta (meta-análise em rede).

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: Medline, Embase, e Cochrane Library.

A pesquisa incluiu 21 regimes de tratamento, dos quais 2 eram comparadores de interesse (anifrolumab e belimumab).

Meta-análise e comparações múltiplas

O TAIM procedeu a comparações múltiplas utilizando meta-análise em rede².

Para cada *medida de resultado*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%, e foram usadas distribuições *à priori* não informativas, para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo efeito-fixo, e foram utilizadas técnicas *Bayesianas*.

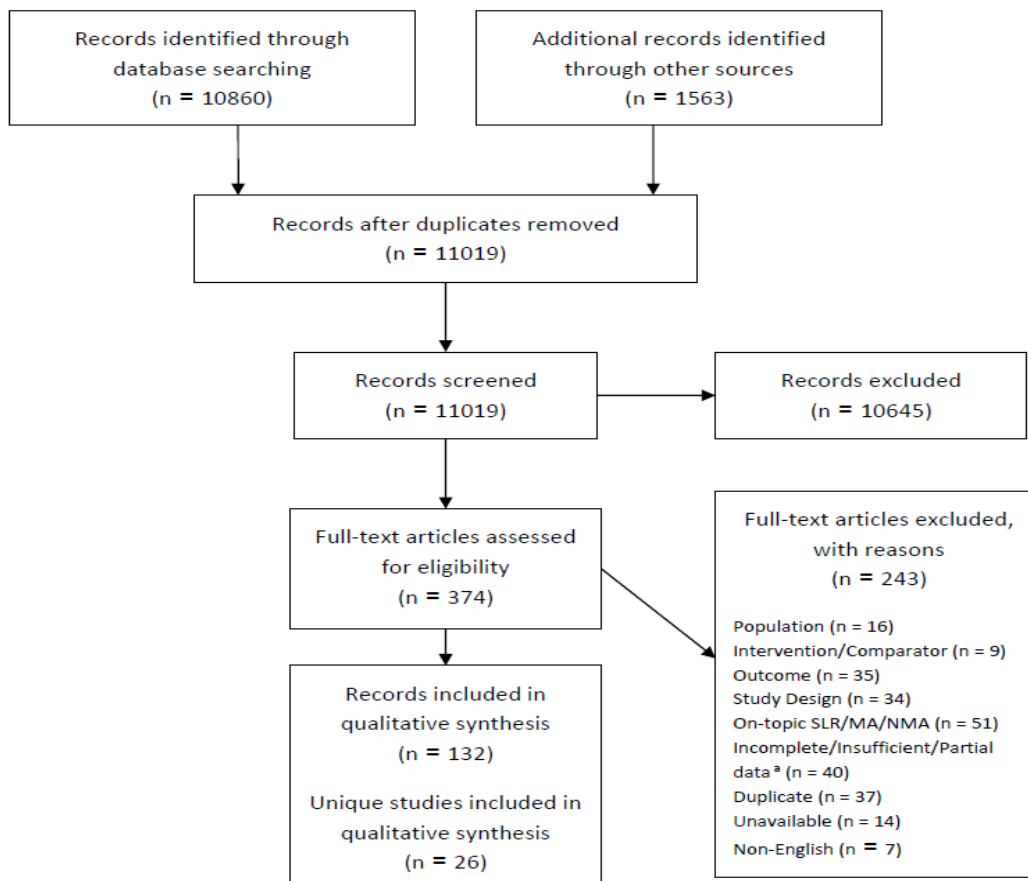
Resultados

Identificação de informação

A revisão sistemática² identificou 26 citações, tendo 10 estudos sido incluídos na meta-análise em rede: três estudos que comparavam anifrolumab com placebo (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), cinco estudos que comparavam belimumab com placebo (BLISS-52, BLISS-76, BLISS-SC, BEL113750, EMBRACE), um estudo que comparava rituximab com placebo (EXPLORER), e um estudo que comparava ustecinumab com placebo (*Van Vollenhoven et al*). Assim, dos 10 estudos incluídos na rede de evidência, 8 estudos eram relevantes para a presente avaliação e são aqui descritas resumidamente as suas características.

Os dados da pesquisa sistemática da literatura podem ser observados na Figura 1.

Figura 1: Resultados da revisão sistemática



^a Studies excluded for incomplete/insufficient/partial data were SLRs without a reference list, RCT protocols without results or publications, and studies with a mixed population of eligible and ineligible patients. Abbreviations: PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

Características dos estudos incluídos

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 4 estudos com as intervenções de interesse incluídos na rede de evidência.

Estudo TULIP-1⁴

O estudo TULIP-1 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que teve lugar em 123 centros de 18 países (Portugal não participou), que incluiu 457 doentes adultos, com lúpus eritematoso sistémico moderado a severo, medicados de forma estável corticoides, antimaláricos, azatioprina, mizoribina, micofenolato de mofetil ou metotrexato, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1:2, para receberem placebo (n= 184), anifrolumab, por via endovenosa, na dose de 150 mg cada quatro semanas (n= 93), ou anifrolumab, por via endovenosa, na dose de 300 mg cada quatro semanas (n= 180), durante 48 semanas, e avaliou o índice-4 respondedor do LES (SRI-4).

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 70 anos, com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico pelos critérios do American College of Rheumatology há pelo menos 24 semanas, com um índice de atividade da doença (SLEDAI-2K) de pelo menos 6 (excluindo os pontos de febre, cefaleia lúpica, ou de síndrome cerebral orgânico); uma pontuação do SLEDAI-2K de pelo menos 4 (excluindo os pontos dos resultados laboratoriais); uma pontuação do domínio dos órgãos do British Isles Lupus Assessment Group 2004 (BILAG-2004) de pelo menos um item A ou dois itens B; uma pontuação de atividade da doença do *physician's global assessment* de pelo menos 1 (escala de 0-3); e seropositividade para anticorpos antinucleares ou anti-dsDNA ou anticorpos anti-Smith. Para serem incluídos os doentes tinham de ter pelo menos 40 quilos de peso, e estarem a receber tratamento estável com corticoides, antimaláricos, azatioprina, mizoribina, micofenolato de mofetil, ácido micofenólico, ou metotrexato.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1:2, para receberem placebo em adição a tratamento padrão (n= 184), anifrolumab, na dose de 150 mg em adição a tratamento padrão (n= 93), ou anifrolumab, na dose de 300 mg em adição a tratamento padrão (n= 180), durante 48 semanas, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por pontuação SLEDAI-2K (<10 vs. ≥10), dose de corticoides (<10 mg/dia vs. ≥10 mg/dia) e tipo de assinatura do gene do interferão tipo I (classificação alta vs. classificação baixa). Participantes, investigadores, pessoal do

centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a proporção de doentes que atingiram um índice respondedor de LES de 4 (SRI-4) na semana 52. Este índice combina SELENA-SLEDAI, BILAG, e Avaliação Global pelo Médico (*Physician Global Assessment – PGA*). A resposta SRI-4 foi definida como uma redução na pontuação SLEDAI-2K de pelo menos 4 pontos; menos de um novo domínio de órgão BILAG A ou menos de dois novos domínios de órgão BILAG B; um aumento na PGA inferior a 0,3 pontos, sem descontinuação do produto investigacional.

Estimou-se que seriam necessários 180 doentes por braço de tratamento (placebo e anifrolumab 300 mg), para fornecer um poder de 99%, para detetar uma diferença na SRI-4 de 10%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), assumindo uma SRI-4 no grupo placebo de 39% e no grupo anifrolumab 300 de 63%. As análises de eficácia incluíram todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Para controlar para um erro de tipo I em 0,05 foi usado o procedimento ponderado de Holm, para análise do efeito do tratamento na medida de resultado primária, e nas principais medidas de resultado secundárias.

Nos grupos placebo e anifrolumab 300 mg, respetivamente, estavam medicados com corticoides 83% e 83%, com antimaláricos 73% e 69%, com azatioprina 18% e 18%, com metotrexato 21% e 12%, com micofenolato 12% e 17%, e com anti-inflamatórios 19% e 17%.

Estudo TULIP-2⁵

O estudo TULIP-2 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que teve lugar em 119 centros de 16 países (Portugal não participou), que incluiu 365 doentes adultos, com lúpus eritematoso sistémico moderado a severo, medicados de forma estável corticoides, antimaláricos, azatioprina, mizoribina, micofenolato de mofetil ou metotrexato, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem placebo (n= 184), ou anifrolumab, por via endovenosa, na dose de 300 mg cada quatro semanas (n= 181), durante 48 semanas e avaliou, na semana 52, a resposta BICLA.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 70 anos, com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico pelos critérios do American College of Rheumatology, com um índice de atividade da doença (SLEDAI-2K) de pelo menos 6 (excluindo os pontos de febre, cefaleia lúpica, ou de síndrome cerebral orgânico); uma pontuação do SLEDAI-2K de pelo menos 4 (excluindo os pontos dos resultados laboratoriais); uma pontuação do domínio dos órgãos do British Isles Lupus Assessment Group 2004 (BILAG-2004) de pelo menos um item A ou dois itens B; uma pontuação de atividade da doença do *physician's global assessment* de pelo menos 1 (escala de 0-3); e seropositividade para anticorpos antinucleares ou anti-dsDNA ou anticorpos anti-Smith. Para serem incluídos os doentes tinham de estar a receber tratamento estável com corticoides, antimaláricos, azatioprina, mizoribina, micofenolato de mofetil, ácido micofenólico, ou metotrexato.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem placebo em adição a tratamento padrão (n= 184), ou anifrolumab, na dose de 300 mg em adição a tratamento padrão (n= 181), durante 48 semanas, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por pontuação SLEDAI-2K (<10 vs. ≥10), dose de corticoides (<10 mg/dia vs. ≥10 mg/dia) e tipo de assinatura do gene do interferão tipo I (classificação alta vs. classificação baixa). Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a resposta BICLA na semana 52, definida como cumprindo todos os seguintes critérios: uma redução de todos os indicadores de doença severa (BILAG-2004 A) ou moderadamente severa (BILAG-2004 B) para níveis mais baixos (BILAG-2004 B, C, ou D, e C ou D, respetivamente), sem agravamento em outros órgãos e sistemas (agravamento definido como um novo item BILAG-2004 A ou 2 novos itens BILAG-2004 B); sem agravamento da atividade da doença avaliada pelo SLEDAI-2K e pela pontuação PGA; e sem descontinuação do medicamento de estudo.

As medidas de resultado secundárias principais foram resposta BICLA às 52 semanas nos doentes com um assinatura do gene do interferão elevada; uma redução na dose de corticoides para pelo menos 7,5 mg por dia mantida nas semanas 40 a 52 (nos doentes com uma dose de pelo menos 10 mg por dia no basal); uma redução de pelo menos 50% no CLASI (*cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index*), avaliado na semana 12; uma redução de 50% no número de articulações inchadas e dolorosas na semana 52.

As análises de eficácia incluíram todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Para controlar para um erro de tipo I em 0,05 foi usado o procedimento ponderado de Holm, para análise do efeito do tratamento na medida de resultado primária, e nas principais medidas de resultado secundárias.

Nos grupos placebo e anifrolumab 300 mg, respetivamente, estavam medicados com corticoides 83% e 78,3%, com antimaláricos 73,1% e 66,1%, e com imunossuppressores 47,3% e 48,9%.

Estudo MUSE⁶

O estudo MUSE foi um estudo de fase 2b, aleatorizado, em dupla ocultação, que teve lugar em 101 centros de 15 países (Portugal não participou), que incluiu 305 doentes adultos, com lúpus eritematoso sistémico moderado a severo, medicados de forma estável corticoides, antimaláricos, azatioprina, micofenolato de mofetil ou metotrexato, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem placebo (n= 102), anifrolumab, por via endovenosa, na dose de 300 mg cada quatro semanas (n= 99), ou anifrolumab, por via endovenosa, na dose de 1000 mg cada quatro semanas (n= 104), durante 48 semanas, e avaliou o índice respondedor do LES 4 (SRI-4) na semana 24.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 65 anos, com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico pelos critérios do American College of Rheumatology há pelo menos 24 semanas, com um índice de atividade da doença (SLEDAI-2K) de pelo menos 6 (excluindo os pontos de febre, cefaleia lúpica, ou de síndrome cerebral orgânico); uma pontuação do SLEDAI-2K de pelo menos 4 (excluindo os pontos dos resultados laboratoriais); uma pontuação do domínio dos órgãos do British Isles Lupus Assessment Group 2004 (BILAG-2004) de pelo menos um item A ou dois itens B; uma pontuação de atividade da doença do *physician's global assessment* de pelo menos 1 (escala de 0-3); e seropositividade para anticorpos antinucleares ou anti-dsDNA ou anticorpos anti-Smith. Para serem incluídos os doentes tinham de ter pelo menos 40 quilos de peso, e estarem a receber tratamento estável com corticoides (≤ 40 mg/dia de prednisona ou equivalente), antimaláricos, azatioprina, micofenolato de mofetil/ácido micofenólico ($\leq 2,0$ g/dia), ou metotrexato (≤ 25 mg/semana).

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem placebo (n= 102), anifrolumab, por via endovenosa, na dose de 300 mg cada quatro semanas (n= 99), ou anifrolumab, por via endovenosa, na dose de 1000 mg cada quatro semanas (n= 104), durante 48 semanas, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por pontuação SLEDAI-2K (<10 vs. ≥10), dose de corticoides (<10 mg/dia vs. ≥10 mg/dia) e tipo de assinatura do gene do interferão tipo I (classificação alta vs. classificação baixa). Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a proporção de doentes que atingiram um índice respondedor de LES de 4 (SRI-4) na semana 24. Este índice combina SELENA-SLEDAI, BILAG, e Avaliação Global pelo Médico (Physician Global Assessment – PGA). A resposta SRI-4 foi definida como uma redução na pontuação SLEDAI-2K de pelo menos 4 pontos; menos de um novo domínio de órgão BILAG A ou menos de dois novos domínios de órgão BILAG B; um aumento na PGA inferior a 0,3 pontos, sem descontinuação do produto investigacional.

Estimou-se que seriam necessários 100 doentes por braço de tratamento, para fornecer um poder de 88%, para detetar uma diferença entre anifrolumab e placebo na SRI-4 de 20%, a um nível de alfa de 0,10 (bilateral), assumindo uma SRI-4 no grupo placebo de 40%. As análises de eficácia incluíram todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Não foi feito qualquer ajustamento para multiplicidade.

Nos grupos placebo, anifrolumab 300 mg, e anifrolumab 1000 mg, respetivamente, estavam medicados com corticoides 61,8%, 59,6% e 53,8%, com antimaláricos 73,5%, 76,8% e 65,4%, com azatioprina 18,6%, 23,2%, e 20,2%, com metotrexato 15,7%, 19,2%, e 24,0%, e com micofenolato 10,8%, 11,1%, e 10,6%.

Estudo BLISS-SC⁷

O estudo BLISS-SC foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que teve lugar em 177 centros de 30 países (Portugal não participou), que incluiu 839 doentes adultos, com lúpus eritematoso sistémico moderado a severo, medicados de forma estável corticoides, antimaláricos, ou imunossuppressores, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem placebo (n= 280), ou belimumab, por via subcutânea, na dose de 200 cada quatro semanas (n= 556), cada 28 dias até às 52 semanas, e avaliou o índice respondedor-4 do LES (SRI-4).

O estudo incluiu doentes adultos, com idades com 18 ou mais anos, com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico pelos critérios do American College of Rheumatology, com um índice de atividade da doença (SELENA) de pelo menos 8, e seropositividade para anticorpos antinucleares ou anti-dsDNA. Para serem incluídos os doentes tinham de estar a receber tratamento estável com tratamento padrão para LES nos últimos 30 dias. Foram excluídos os doentes previamente tratados com nefropatia lúpica severa (proteinúria superior a 6 gramas por dia ou creatinina superior a 2,5 mg/dl).

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem placebo (n= 280), ou belimumab, por via subcutânea, na dose de 200 cada quatro semanas (n= 556), cada 28 dias até às 52 semanas, ambos em adição a tratamento padrão, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira aleatorização. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a proporção de doentes que atingiram um índice respondedor de 4 de LES (SRI-4) na semana 52. Este índice combina SELENA-SLEDAI, BILAG, e Avaliação Global pelo Médico (Physician Global Assessment – PGA). A resposta SRI-4 foi definida como uma redução na pontuação SELENA-SLEDAI de pelo menos 4 pontos; nenhum novo domínio de órgão BILAG A e menos de dois novos domínios de órgão BILAG B; e um aumento na PGA inferior a 0,3 pontos.

Estimou-se que seriam necessários 816 doentes no total), para fornecer um poder de 90%, para detetar uma diferença na SRI-4 (entre belimumab e placebo) de 12%, a um nível de alfa de 5% (bilateral). As análises de eficácia incluíram todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Para controlar para um erro de tipo I em 0,05 foi usado um procedimento hierárquico sequencial de testes para a medida de resultado primária, e principais medidas de resultado

secundárias, seguindo a seguinte ordem: taxa de resposta SRI-4 – tempo até ao primeiro agravamento do LES – percentagem de doentes com redução da dose de corticoides.

Nos grupos placebo e belimumab, respetivamente, estavam medicados apenas com corticoides 11,1% e 10,6%, com azatioprina 20,7% e 19,2%, com metotrexato 13,9% e 9,4%, e com micofenolato 12,1% e 12,6%; medicados com corticoides e imunossupressores 17,9% e 15,8%.

Avaliação da exequibilidade da meta-análise em rede

A revisão sistemática identificou 26 estudos, tendo 10 estudos sido incluídos na meta-análise em rede: três estudos que comparavam anifrolumab com placebo (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), cinco estudos que comparavam belimumab com placebo (BLISS-52, BLISS-76, BLISS-SC, BEL113750, EMBRACE), um estudo que comparava rituximab com placebo (EXPLORER), e um estudo que comparava ustecinumab com placebo (*Van Vollenhoven et al*).

Assim, dos 10 estudos incluídos na rede de evidência, 8 estudos incluíam os fármacos de interesse. Contudo, os estudos BLISS-52, BLISS-76, BEL113750, e EMBRACE não usaram a dose nem a via de administração (subcutânea) aprovada de belimumab, pelo que foram considerados não relevantes para a presente avaliação. Apenas os estudos TULIP-1, TULIP-2, MUSE (anifrolumab), e BLISS-SC (belimumab) utilizaram as doses aprovadas, e são relevantes para a presente avaliação.

A matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em 10 medidas de resultado. Contudo, o estudo de belimumab, não incluía dados em relação às medidas de resultado ‘resposta clínica (BICLA)’, e ‘articulações tumefactas e dolorosas’, e a meta-análise em rede não avaliou o efeito comparativo do tratamento na ‘qualidade de vida’, ‘eventos adversos’, ‘eventos adversos graves’, ‘descontinuação de tratamento por eventos adversos’, e ‘mortalidade relacionada com o tratamento’.

Todos os estudos tinham um desenho em dupla ocultação, tendo as análises sido realizadas na população intenção de tratar modificada, que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Todos os estudos foram estudos internacionais incluindo um razoável número de doentes.

Saphnelo (Anifrolumab)

Todos os estudos tinham uma avaliação às 52 semanas, e tiveram lugar em data recente.

Todos os estudos incluíram doentes com LES moderado a grave, e tinham de estar medicados com terapêutica-padrão para o LES. Contudo, os estudos de anifrolumab incluíram doentes com um índice de atividade da doença (SLEDAI-2K) de pelo menos 6, enquanto o estudo de belimumab incluiu doentes com um índice de atividade da doença (SELENA) de pelo menos 8.

Onde disponível, as características demográficas e clínicas basais das populações incluídas nos estudos eram razoavelmente semelhantes (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4: características demográficas da população

		Anifrolumab						Belimumab	
		TULIP-1		TULIP-2		MUSE		BLISS-SC	
		Anifrolumab	Placebo	Anifrolumab	Placebo	Anifrolumab	Placebo	Belimumab	Placebo
Idade, anos (média)		42,0±12,0	41,0±12,3	43,1±12,0	41,1±11,5	39,1±11,9	39,3±12,9	38,1±12,1	39,6±12,6
Sexo feminino, n (%)		165 (92)	171 (93)	168 (93,3)	170 (93,4)	93 (93,9)	93 (91,2)	521 (93,7)	268 (95,7)
Raça branca, n (%)		125 (69)	137 (74)	110 (61,1)	107 (58,8)	35 (35,4)	41 (40,2)	NR	NR
Região geográfica									
	EUA / Canadá, n (%)	75 (42)	72 (39)	64 (35,6)	68 (37,4)	NR	NR	NR	NR
	Europa, n (%)	64 (36)	76 (41)	51 (28,3)	46 (25,3)	NR	NR	NR	NR

Tabela 5: características demográficas da população

	Anifrolumab						Belimumab		
	TULIP-1		TULIP-2		MUSE		BLISS-SC		
	Anifrolumab (n=180)	Placebo (184)	Anifrolumab (n=180)	Placebo (n=182)	Anifrolumab (n=99)	Placebo (n=102)	Belimumab (n=556)	Placebo (n=280)	
SLEDAI-2K, média	11,3±4,0	11,5±3,5	11,4±3,6	11,5±3,9	10,7±3,7	11,1±4,4	10,5±3,2	10,3±3,0	
BILAG-2004 ≥1A	93 (52)	84 (46)	81 (45)	95 (52,2)	NR	NR	NR	NR	
BILAG-2004 <1A e ≥2B	79 (44)	84 (46)	91 (50,6)	78 (42,9)	NR	NR	NR	NR	
Pontuação PGA	1,9±0,4	1,8±0,4	1,7±0,4	1,8±0,4	1,9±0,4	1,8±0,4	1,6±0,4	1,5±0,5	
Pontuação atividade CLASI	8,5 ±7,3	8,1 ±6,7	8,3±7,9	7,6±7,8	7,5±6,3	6,7±5,1	NR	NR	
Pontuação global SDI	0,7 ±1,2	0,6 ±1,0	0,5±0,9	0,5±0,8	NR	NR	NR	NR	
Nº articulações inchadas	7,4±5,8	7,0±4,8	6,2±5,7	7,4±6,6	8,6±6,0	8,3±6,4	NR	NR	
Nº articulações dolorosas	11,7±7,5	10,6±7,2	9,0±7,1	11,0±7,9	12,2±7,1	10,5±7,4	NR	NR	
Tratamentos basais									
	Corticoides orais, n (%)	150 (83)	153 (83)	141 (78,3)	151 (83,0)	79 (79,8)	88 (86,3)	479 (86,5)	241 (86,1)
	Azatioprina, n (%)	32 (18)	34 (18)	30 (16,7)	27 (14,8)	23 (23,2)	19 (18,6)	107 (19,2)	58 (20,7)
	Metotrexato, n (%)	22 (12)	38 (21)	34 (18,9)	35 (19,2)	19 (19,2)	16 (15,7)	52 (9,4)	39 (13,9)
	Micofenolato mofetil, n (%)	31 (17)	22 (12)	23 (12,8)	23 (12,6)	11 (11,1)	11 (10,8)	70 (12,6)	34 (12,1)

Resultados

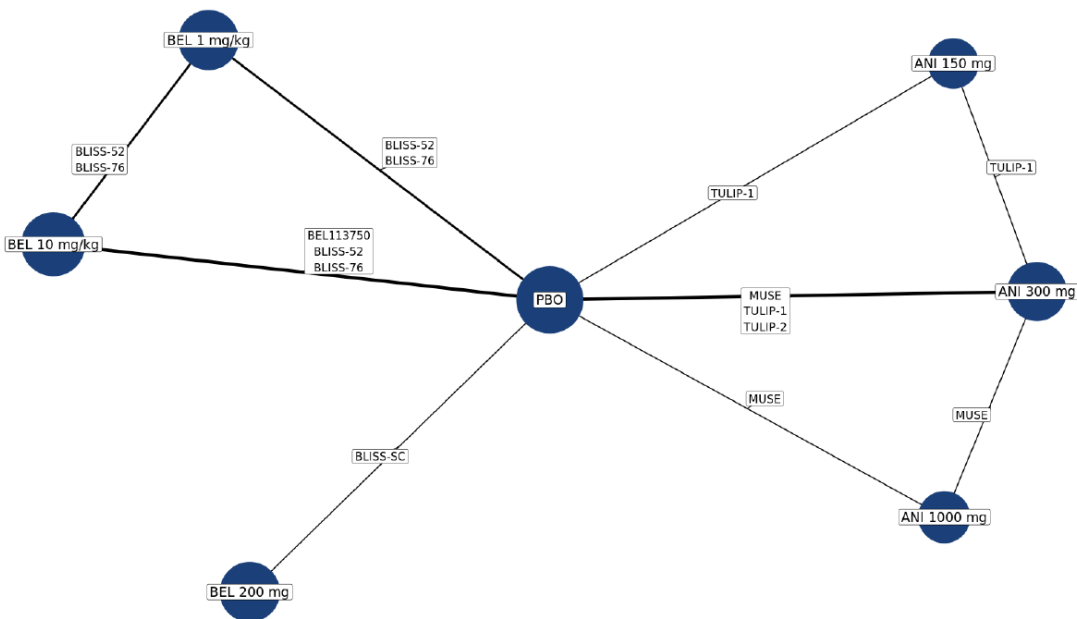
Eficácia

Redução de pelo menos 4 pontos no SLEDAI na semana 52)

Em relação à redução de pelo menos 4 pontos no SLEDAI na semana 52, 4 estudos incluídos na rede de evidência incluíam o tratamento de interesse, dos quais 3 estudos de anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), e um estudo de belimumab (BLISS-SC). Estes estudos incluíram um total de 1966 doentes. Todos os estudos eram contra placebo, tendo a rede um formato em estrela conectada através do braço placebo.

A rede de evidência global em relação à medida de resultado resposta clínica (redução de pelo menos 4 pontos no SLEDAI na semana 52) é apresentada na Figura 2.

Figura 2: Rede de evidência global da resposta clínica (redução de pelo menos 4 pontos no SLEDAI na semana 52)



Fonte: extraído de Ref^a 3

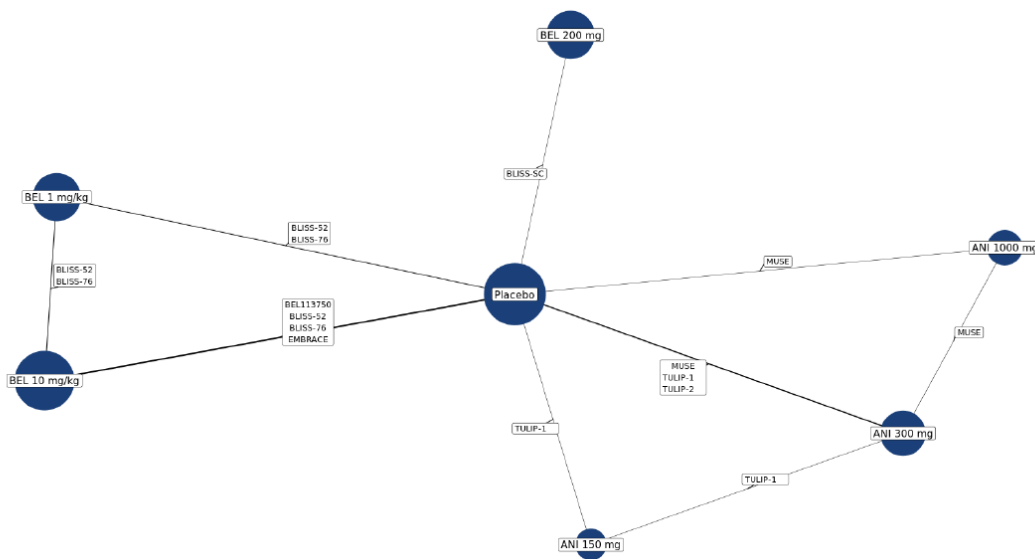
Não se observou uma diferença com significado estatístico entre anifrolumab 300 mg endovenoso e belimumab 200 mg subcutâneo (razão de chances 1,00; IC95% 0,68 a 1,48).

Redução dos corticoides orais para $\leq 7,5$ mg/d nas semanas 40 a 52

Em relação à redução dos corticoides orais para $\leq 7,5$ mg/d nas semanas 40 a 52, 4 estudos incluídos na rede de evidência incluíam o tratamento de interesse, dos quais 3 estudos de anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), e um estudo de belimumab (BLISS-SC). Estes estudos incluíam um total de 1966 doentes. Todos os estudos eram contra placebo, tendo a rede um formato em estrela conectada através do braço placebo.

A rede de evidência global em relação à redução dos corticoides orais para $\leq 7,5$ mg/d nas semanas 40 a 52, é apresentada na Figura 3.

Figura 3: Rede de evidência global da redução dos corticoides orais para $\leq 7,5$ mg/d nas semanas 40 a 52



Fonte: extraído de Ref^a 3

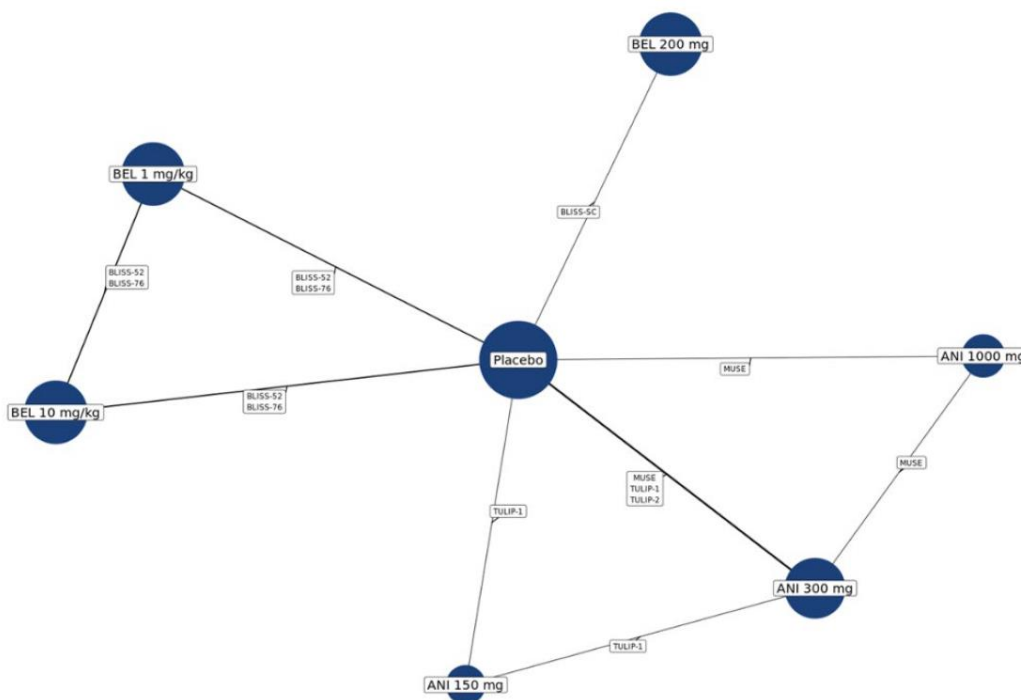
Não se observou uma diferença com significado estatístico entre anifrolumab 300 mg endovenoso e belimumab 200 mg subcutâneo (razão de chances 1,23; IC95% 0,62 a 2,35).

Agudizações BILAG severas (≥ 1 novo A ou ≥ 2 novo B) na semana 52

Em relação a agudizações BILAG severas (≥ 1 novo A ou ≥ 2 novo B) na semana 52, 4 estudos incluídos na rede de evidência incluíam o tratamento de interesse, dos quais 3 estudos de anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), e um estudo de belimumab (BLISS-SC). Estes estudos incluíam um total de 1966 doentes. Todos os estudos eram contra placebo, tendo a rede um formato em estrela conectada através do braço placebo.

A rede de evidência global das agudizações BILAG severas (≥ 1 novo A ou ≥ 2 novo B) na semana 52, é apresentada na Figura 4.

Figura 4: Rede de evidência global das agudizações BILAG severas (≥ 1 novo A ou ≥ 2 novo B) na semana 52



Fonte: extraído de Ref^a 3

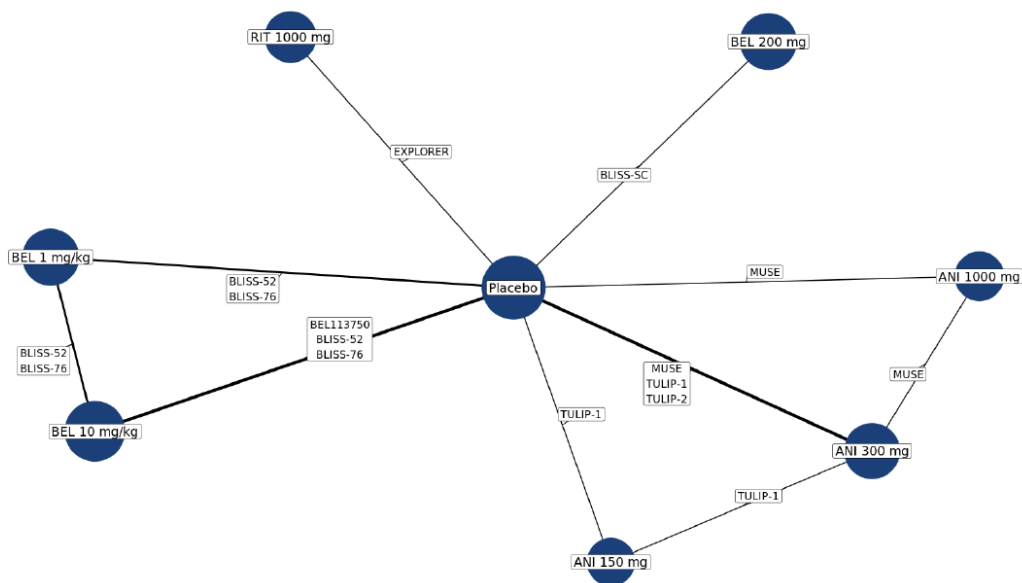
Não se observou uma diferença com significado estatístico entre anifrolumab 300 mg endovenoso e belimumab 200 mg subcutâneo (razão de chances 0,92; IC_{95%} 0,59 a 1,44).

Resposta SRI-4 na semana 52

Em relação à resposta SRI-4 na semana 52, 4 estudos incluídos na rede de evidência incluíam o tratamento de interesse, dos quais 3 estudos de anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), e um estudo de belimumab (BLISS-SC). Estes estudos incluíram um total de 1966 doentes. Todos os estudos eram contra placebo, tendo a rede um formato em estrela conectada através do braço placebo.

A rede de evidência global da resposta SRI-4 na semana 52, é apresentada na Figura 5.

Figura 5: Rede de evidência global da resposta SRI-4 na semana 52



Fonte: extraído de Ref^a 3

Não se observou uma diferença com significado estatístico entre belimumab 200 mg subcutâneo e anifrolumab 300 mg endovenoso (razão de chances 1,07; IC_{95%} 0,72 a 1,58).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Resposta clínica (p.e., BICLA)

Não foram identificados estudos que permitam uma comparação direta ou indireta entre anifrolumab e belimumab em relação à resposta clínica (p.e., BICLA). Existem dados do efeito do tratamento na redução de 4 ou mais pontos no SLEDAI na semana 52. Em relação à redução de pelo menos 4 pontos no SLEDAI na semana 52, 4 estudos incluídos na rede de evidência incluíam o tratamento de interesse, dos quais 3 estudos de anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), e um estudo de belimumab (BLISS-SC). Estes estudos incluíram um total de 1966 doentes. Todos os estudos eram contra placebo, tendo a rede um formato em estrela conectada através do braço placebo. Não se observou uma diferença com significado estatístico entre anifrolumab 300 mg endovenoso e belimumab 200 mg subcutâneo (razão de chances 1,00; IC_{95%} 0,68 a 1,48). Existem também dados em relação à resposta SRI-4 na semana 52. Em relação à resposta SRI-4 na semana 52, 4 estudos incluídos na rede de evidência incluíam o tratamento de interesse, dos quais 3 estudos de anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), e um estudo de belimumab (BLISS-SC). Estes estudos incluíram um total de 1966 doentes. Todos os estudos eram contra placebo, tendo a rede um formato em estrela conectada através do braço placebo. Não se observou uma diferença com significado estatístico entre belimumab 200 mg subcutâneo e anifrolumab 300 mg endovenoso (razão de chances 1,07; IC_{95%} 0,72 a 1,58).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de anifrolumab em comparação com belimumab em relação à resposta clínica.

Atividade da doença (p.e., BILAG, SLEDAI)

Não foram identificados estudos que permitam uma comparação direta ou indireta entre anifrolumab e belimumab em relação à atividade da doença (p.e., BILAG, SLEDAI).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de anifrolumab em comparação com belimumab em relação à atividade da doença.

Redução da dose de corticoides

Em relação à redução dos corticoides orais para $\leq 7,5$ mg/d nas semanas 40 a 52, 4 estudos incluídos na rede de evidência incluíam o tratamento de interesse, dos quais 3 estudos de anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), e um estudo de belimumab (BLISS-SC). Estes estudos incluíam um total de 1966 doentes. Todos os estudos eram contra placebo, tendo a rede um formato em estrela conectada através do braço placebo. Não se observou uma diferença com significado estatístico entre anifrolumab 300 mg endovenoso e belimumab 200 mg subcutâneo (razão de chances 1,23; IC_{95%} 0,62 a 2,35).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de anifrolumab em comparação com belimumab em relação à redução da dose de corticoides.

Agudizações severas do LES

Em relação a agudizações BILAG severas (≥ 1 novo A ou ≥ 2 novo B) na semana 52, 4 estudos incluídos na rede de evidência incluíam o tratamento de interesse, dos quais 3 estudos de anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), e um estudo de belimumab (BLISS-SC). Estes estudos incluíam um total de 1966 doentes. Todos os estudos eram contra placebo, tendo a rede um formato em estrela conectada através do braço placebo. Não se observou uma diferença com significado estatístico entre anifrolumab 300 mg endovenoso e belimumab 200 mg subcutâneo (razão de chances 0,92; IC_{95%} 0,59 a 1,44).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de anifrolumab em comparação com belimumab em relação às agudizações severas (*flares*) do LES.

Nº de articulações tumefactas e dolorosas

Não foram identificados estudos que permitam uma comparação direta ou indireta entre anifrolumab e belimumab em relação ao número de articulações tumefactas e dolorosas.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de anifrolumab em comparação com belimumab em relação ao número de articulações tumefactas e dolorosas.

Qualidade de vida

Não foram identificados estudos que permitam uma comparação direta ou indireta entre anifrolumab e belimumab em relação a qualidade de vida.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de anifrolumab em comparação com belimumab em relação à qualidade de vida.

Eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, e mortalidade relacionada com o tratamento

Não foram identificados estudos que permitam uma comparação direta ou indireta entre anifrolumab e belimumab em relação a segurança.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de anifrolumab em comparação com belimumab em relação à segurança.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta.

Os métodos CiNeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) e de análise de limiares (*threshold analysis*) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência

nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa. Os métodos CiNeMA ou de análise de limiares devem ser usados para descrever a confiança nos resultados das meta-análises em rede.

O método CiNeMA é implementado usando o software R (*package netmeta*) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rucker (2012).

A análise de limiares (*threshold analysis*) quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e qual a nova recomendação caso a evidência saia dos limiares calculados.

- A análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, ou para cada efeito relativo calculado pela meta-análise.
- A análise de limiares é implementada no software R (*nmathresh*) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou *Bayesianas*.
- O resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de anifrolumab “*como terapêutica adjuvante para o tratamento de doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo moderado a grave, positivo para autoanticorpos apesar da terapêutica-padrão*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de anifrolumab numa única população (doentes adultos com LES ativo moderado a grave, positivo para autoanticorpos apesar da terapêutica-padrão), em que a intervenção era anifrolumab em adição a terapêutica-padrão), e o comparador belimumab em adição a terapêutica-padrão.

O TAIM realizou uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia dos comparadores relevantes em doentes com LES moderado a severo. A revisão sistemática identificou 26 citações, tendo 10 estudos sido incluídos na meta-análise em rede: três estudos que comparavam anifrolumab com placebo (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), cinco estudos que comparavam belimumab com placebo (BLISS-52, BLISS-76, BLISS-SC, BEL113750, EMBRACE), um estudo que comparava rituximab com placebo (EXPLORER), e um estudo que comparava ustecinumab com placebo (Van Vollenhoven et al). Assim, dos 10 estudos incluídos na rede de evidência, 8 estudos incluíam os fármacos de interesse. Contudo, os estudos BLISS-52, BLISS-76, BEL113750, e EMBRACE não usaram a dose nem a via de administração (subcutânea) aprovada, pelo que foram considerados não relevantes para a presente avaliação. Apenas o estudo BLISS-SC utilizou a dose de 200 mg administrada cada 4 semanas por via subcutânea utilizou a dose aprovada. Por este motivo apenas foram considerados relevantes os 3 estudos de anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2, MUSE), e um dos estudos de belimumab (BLISS-SC).

O TAIM procedeu depois a comparações múltiplas utilizando meta-análise em rede. Para cada *medida de resultado*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%, e foram usadas distribuições *à priori* não informativas, para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede. Na análise caso base, foi selecionado o modelo efeito-fixo, e foram utilizadas técnicas *Bayesianas*. Nenhum estudo comparava diretamente anifrolumab com belimumab, pelo que todas as comparações foram comparações indiretas.

A meta-análise em rede não demonstrou benefício adicional de anifrolumab em comparação com belimumab, em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Em relação à resposta clínica, existem dados do efeito do tratamento na redução de 4 ou mais pontos no SLEDAI na semana 52, que não mostraram uma diferença com significado estatístico entre anifrolumab 300 mg endovenoso e belimumab 200 mg subcutâneo (razão de chances 1,00; IC95% 0,68 a 1,48). Existem também dados em relação à resposta SRI-4 na semana 52, que também não mostraram uma diferença com significado estatístico entre belimumab 200 mg subcutâneo e anifrolumab 300 mg endovenoso (razão de chances 1,07; IC95% 0,72 a 1,58).

Saphnelo (Anifrolumab)

Em relação à redução dos corticoides orais, existem dados da redução dos corticoides orais para $\leq 7,5$ mg/d nas semanas 40 a 52, que não mostraram uma diferença com significado estatístico entre anifrolumab 300 mg endovenoso e belimumab 200 mg subcutâneo (razão de chances 1,23; IC95% 0,62 a 2,35).

Em relação a agudizações severas do LES (*flares*), existem dados de agudizações BILAG severas (≥ 1 novo A ou ≥ 2 novo B) na semana 52, que não mostraram uma diferença com significado estatístico entre anifrolumab 300 mg endovenoso e belimumab 200 mg subcutâneo (razão de chances 0,92; IC95% 0,59 a 1,44).

Não foram identificados estudos que permitam uma comparação direta ou indireta entre anifrolumab e belimumab em relação a nenhuma das outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação (atividade da doença, número de articulações tumefactas e dolorosas, qualidade de vida, e segurança).

Em relação às medidas de resultado disponíveis, nenhum estudo comparava diretamente anifrolumab com belimumab, pelo que todas as comparações efetuadas foram comparações indiretas. Este facto reduz consideravelmente a confiança nas estimativas de efeito.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de anifrolumab *“como terapêutica adjuvante para o tratamento de doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo moderado a grave, positivo para autoanticorpos apesar da terapêutica-padrão”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de anifrolumab em relação a belimumab.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede, que comparou de forma indireta anifrolumab endovenoso na dose de 300 mg cada quatro semanas com belimumab subcutâneo na dose de 200 mg cada quatro semanas, como terapêutica adjuvante, numa população de doentes com LES ativo moderado a severo medicada com terapêutica-padrão, não mostrou diferença com significado estatístico, em relação ao efeito do tratamento em nenhuma das medidas de resultado.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de anifrolumab *“como terapêutica adjuvante para o tratamento de doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo moderado a grave, positivo para autoanticorpos apesar da terapêutica-padrão”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de anifrolumab em relação a belimumab. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco per si, pelo que se recomendou o seu financiamento nesta população, face a belimumab, ao abrigo do art.º 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede, que comparou de forma indireta anifrolumab endovenoso na dose de 300 mg cada quatro semanas com belimumab subcutâneo na dose de 200 mg cada quatro semanas, como terapêutica adjuvante a terapêutica-padrão, numa população de doentes com LES ativo moderado a severo, não mostrou diferença com significado estatístico, em relação ao efeito do tratamento em nenhuma das medidas de resultado.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Saphnelo (Anifrolumab) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

O medicamento Saphnelo (Anifrolumab) foi considerado equivalente, na indicação em avaliação, face a belimumab.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico. Anifrolumab. INFARMED, I.P. Versão final. 29/03/2022
2. EVERSANA. Clinical evidence of anifrolumab and standard of care treatments for systemic lupus erythematosus. Systematic literature review. June 29, 2021
3. EVERSANA. Anifrolumab for adults with moderate to severely active systemic lupus erythematosus. Network meta-analysis technical report. 25 May 2021.
4. Furie RA et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019; 1: e208-e219
5. Morand EF et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020; 382: 211-221
6. Furie R et al. Anifrolumab, an anti-interferon-alfa receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatol* 2017; 69: 376-386
7. Stohl W et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus. A fifty-two-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatol* 2017; 69: 1016-1027