

Dados da UAT

Nº da UAT: 163

Tecnologia em saúde: belimumabe

Indicação de uso: Belimumabe (Benlysta®) no tratamento adjuvante de pacientes adultos (= 18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar do uso da terapia padrão.

Tipo de tecnologia em saúde: Medicamento

Tipo de PAR: Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Procedimento/evento em saúde no Rol: -

No. da DUT: -

Fonte: FORMROL

Resumo Executivo

Contexto:

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica que se caracteriza pela inflamação microvascular, com geração de autoanticorpos, principalmente anticorpos antinucleares. Apesar de acometer pessoas de diferentes idades e sexos, mais de 90% dos novos pacientes com LES são mulheres em idade fértil. Por afetar múltiplos sistemas, os sintomas variam amplamente, assim como seu curso e gravidade. Alterna períodos de remissão e recidiva e necessita de tratamento ao longo da vida do paciente de forma a controlar a atividade da doença. A ocorrência de flares leva a pior prognóstico e maior mortalidade, além de maior frequência de hospitalização e dano aos órgãos e sistemas, associando-se a pior QVRS e maior impacto econômico. Nesse cenário, é importante que as terapias para o LES sejam capazes de reduzir ou prevenir a ocorrência de flares, controlar a atividade da doença e manter a remissão.

Para fins de análise no RAC acerca do conjunto das evidências científicas, elaborou-se a pergunta de pesquisa: o belimumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos (= 18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com alta atividade apesar do uso de terapia padrão? Para tanto, utilizou-se o acrônimo PICO, assim definido:

P (População): Pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade da doença apesar do uso de terapia padrão.

I (Intervenção): Belimumabe + tratamento padrão

C (Comparador): Placebo + terapia padrão (espera-se que a terapia padrão seja antimaláricos, imunossupressor e/ou corticosteroide)

Resultados:

O (Desfechos ou Outcomes): Primários: Atividade da doença, Danos aos órgãos e Eventos adversos graves; e, Secundários: Qualidade de vida, Taxa de resposta, Redução na dose de corticosteróides e Quaisquer eventos adversos.

T (Tipos de estudos): Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

Foram selecionados 5 (cinco) ECRs considerados pelo Proponente (BLISS-76, EMBRACE, BLISS-52, BASE, Zhang, et al., 2018), além do ECR de Wallace et al., 2009. Não foram incluídas as RSs, pois estavam desatualizadas em alguns ECRs apresentados, ou continham estudos de avaliação de belimumabe em via subcutânea, ou ainda incluíam pacientes com doença leve e moderada, entre outros critérios fora do PICO. Todos consistem estudos multicêntricos, duplo cegos, que avaliaram a eficácia e a segurança do belimumabe em comparação ao placebo, associados à terapia padrão, em pacientes com LES ativo apesar do tratamento padrão. A partir dos dados disponíveis, os PARECERISTAS calcularam metanálises, nas quais foram estimados o risco relativo e o IC de 95% para cada estimativa obtida ou as diferenças de médias entre os tratamentos e o IC de 95% para cada estimativa obtida.

Segundo o PCDT de LES de 2022, o tratamento da doença é dividido em medicamentoso e não medicamentoso. Dentre os tratamentos medicamentosos estão cloroquina, hidroxicloroquina, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato, micofenolato de mofetila e talidomida, sendo os principais a cloroquina, a hidroxicloroquina e os corticosteróides.

Os corticosteróides são os mais usados e suas doses variam de acordo com a gravidade da doença, sendo recomendada a menor dose efetiva para o controle da atividade da doença e, assim que possível, redução

gradual até a suspensão. Os imunossuppressores, tais como a azatioprina e o metotrexato, são utilizados nos pacientes em uso de cloroquina e hidroxicloroquina que não conseguem reduzir a dose dos corticosteroides, sendo eles utilizados em associação.

Tecnologia em saúde:

O belimumabe (Benlysta®) é um anticorpo monoclonal IgG1 γ totalmente humano que se liga de forma específica ao BLyS solúvel humano, inibindo sua atividade biológica, administrado por via endovenosa. Recebeu registro inicial da AANVISA em 2012 para o tratamento adjuvante de pacientes adultos (= 18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar do uso da terapia padrão. Tem registro em apresentações de pó liofilizado para solução para infusão intravenosa (indicação para tratamentos de LES em adultos ou crianças a partir de 5 anos) e de solução injetável em seringas preenchidas para injeção subcutânea (indicada apenas para tratamento de LES em adultos). O proponente apresentou no FormRol apenas a apresentação de pó liofilizado para solução para infusão intravenosa e apenas a indicação para LES em adultos.

Tecnologia alternativa:

Destaca-se que a análise não incluiu a indicação para nefrite lúpica ativa, uma vez que essa avaliação já foi realizada pela ANS na UAT 120, que culminou na incorporação do belimumabe para o tratamento de indução e/ou de manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica ativa, conforme critérios estabelecidos na DUT 65.20 NEFRITE LÚPICA (incluído pela RN nº 612/2024, em vigor a partir de 02/09/2024).

Inexiste, atualmente, medicamento contemplado no Rol para a indicação pleiteada na presente PAR.

Síntese das evidências científicas:

A partir da análise de seis ensaios clínicos randomizados que compararam o belimumabe ao placebo, observou-se os seguintes principais achados:

ζ Atividade da doença: belimumabe provavelmente aumenta em 28% a proporção de pacientes que reduzem a atividade da doença (RR 1,28; IC 95% 1,16 a 1,43). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas.

ζ Danos aos órgãos: belimumabe provavelmente aumenta em 10% a proporção de pacientes sem danos aos órgãos (RR 1,10; IC 95% 1,04 a 1,17). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas

ζ Taxa de resposta: belimumabe provavelmente aumenta a taxa de resposta em 28% (RR 1,28; IC 95% 1,16 a 1,41). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas.

ζ Redução na dose de corticoides:

o Definida como redução em pelo menos 25% para dose = 7,5 mg/dia nas últimas 12 semanas de acompanhamento nos pacientes cuja dose era > 7,5 mg/dia de prednisona (ou equivalente): belimumabe provavelmente aumenta em 29% a proporção de pacientes que reduzem a dose de corticoides (RR 1,29; IC 95% 1,11 a 1,50). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas.

o Definida como redução em pelo menos 50% para dose = 7,5 mg/dia nas últimas 12 semanas de acompanhamento nos pacientes cuja dose era > 7,5 mg/dia de prednisona (ou equivalente): belimumabe provavelmente aumenta em 59% a proporção de pacientes que reduzem a dose de corticoides (RR 1,59; IC 95% 1,17 a 2,15). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas

ζ Qualidade de vida (FACIT-Fatigue (0 a 52, quanto maior melhor): belimumabe provavelmente aumenta discretamente o escore de qualidade de vida em 2,29 pontos (DM 2,29; IC 95% 1,11 a 3,48). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas.

ζ Qualidade de vida (SF-36-PCS (0 a 100, quanto maior melhor): belimumabe provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na qualidade de vida (DM 0,88; IC 95% 0,66 a 1,07). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas.

ζ Eventos adversos graves: é incerto o efeito do belimumabe no risco de eventos adversos graves quando comparado ao placebo (RR 0,84, IC 95% 0,66 a 1,07). A certeza da evidência foi muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão.

ζ Parece não haver diferença no risco de quaisquer eventos adversos entre os dois grupos (RR 1,00; IC 95% 0,97 a 1,02). A certeza da evidência foi moderada devido às limitações metodológicas.

Síntese das informações econômicas:

Avaliação econômica

O proponente apresentou avaliação de custo-utilidade a partir de um modelo de Markov com ciclos anuais e horizonte temporal de vida inteira, para calcular a RCUI por anos de vida ajustados pela qualidade, referente à incorporação do medicamento belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar do uso da terapia padrão. O cálculo foi feito na perspectiva da saúde suplementar, considerando tratamento padrão como comparador, obtendo o resultado de R\$ 331.469,50/AVAQ.

Foi observada uma fragilidade da base de evidências utilizada para estimar os parâmetros de efetividade a partir do segundo ano do modelo, fundamentada predominantemente em regressões provenientes de análises post-hoc de dois estudos observacionais. Essa abordagem metodológica introduz limitações importantes quanto à validade interna e à robustez das projeções de longo prazo.

Impacto orçamentário

O proponente apresentou uma análise adotando um modelo dinâmico, estimando um impacto orçamentário incremental com média anual no valor de R\$ 132,9 milhões.

Entretanto, considerou-se que a análise do proponente seria inadequada por subestimar a prevalência de LES no Brasil e adotar uma participação de mercado conservadora, incompatível com o potencial de adoção do belimumabe e com os benefícios clínicos destacados pelo próprio proponente.

Foi assim efetuado um recálculo, utilizando o método epidemiológico para estimativa da população elegível, cujo resultado alcançou uma média anual de 11.160 pacientes. Foi adotado o tratamento padrão como comparador. A difusão variou de 40% no primeiro ano a 80% no último ano.

O resultado do impacto incremental aproximado em 5 anos foi de R\$ 2,8 bilhões (média anual de R\$ 560,0 milhões).

Capacidade instalada:

Sem necessidade de ajustes.

Análise técnica:

As evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança de belimumabe para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença, apesar do uso da terapia padrão, são oriundas de seis ensaios clínicos randomizados (ECR) que o compararam com placebo associado a terapia padrão.

Os achados dos estudos sugerem efeitos benéficos de belimumabe na redução da atividade da doença, na redução da dose de corticoides, no aumento da taxa de resposta e na proporção de pacientes sem danos aos órgãos (desfechos com moderada certeza da evidência). Contudo, o efeito de belimumabe na incidência de eventos adversos graves é incerto (muito baixa certeza da evidência).

Apesar das fragilidades identificadas nos estudos quanto à representatividade da população-alvo e às limitações metodológicas, após discussão técnica e análise da participação social, conclui-se pela alteração da recomendação preliminar com vistas à incorporação do medicamento, considerando o perfil da população acometida pelo LES e a falta de opções terapêuticas.

Com base nas contribuições trazidas na consulta pública, na audiência pública e na reunião técnica da Cosaude, ao final do processo de análise, foi possível delinear a população que provavelmente mais se beneficiaria da tecnologia, considerando a perspectiva de atendimento aos pacientes com quadros mais graves.

Proposta técnica:

Recomendar a incorporação do medicamento Belimumabe para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença, apesar do uso da terapia padrão.

Considerações finais:

As agências NICE (Inglaterra), SMC (Escócia) e HAS (França) incorporaram o medicamento sob condições específicas como acordo comercial.
CDA-AMC (Canadá), Conitec (Brasil), PBS (Austrália) não recomendaram a incorporação.

Participação Social**Registros dos mecanismos de participação social**

Tipo	Número	Data	URL
Consulta pública	158	10/07/25	https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/158
Reunião técnica	43	26/08/25	https://www.youtube.com/watch?v=Xm7FkrtKRmU
Audiência pública	57	18/07/25	https://www.youtube.com/watch?v=Cu_j5RjHhso
Reunião técnica	41	25/06/25	https://www.youtube.com/watch?v=glRI8vGY5Dc&t=508s

Recomendação preliminar**RP - Nota Técnica de Recomendação Preliminar****Descrição RP:**

Não incorporar o medicamento belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar do uso da terapia padrão.

Proposta de DUT vinculada à RP:

Proposta de Diretriz de Utilização - DUT:

Belimumabe no tratamento de pacientes adultos (= 18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico em alta atividade da doença, quando solicitado por médico assistente reumatologista, de modo complementar à terapia padrão. Terapia padrão: hidroxicloroquina, glicocorticoide e/ou imunossupressores (azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato, ciclofosfamida entre outros).

Situação da RP, conforme NTRP:

RP- Desfavorável a PAR

Observações:

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança de belimumabe para tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar do uso da terapia padrão é baseada em seis ensaios clínicos randomizados, com certeza da evidência variando de muito baixa a alta.

Os resultados sugerem que belimumabe adicionado à terapia padrão provavelmente reduz a atividade da doença e da dose de corticóides, e aumenta a proporção de pacientes sem danos aos órgãos e a taxa de resposta ao tratamento. Ademais, belimumabe provavelmente aumenta discretamente a qualidade de vida relacionada à fadiga autorrelatada e tem pouco ou nenhum efeito na avaliação da saúde física para qualidade de vida. Em relação aos desfechos de segurança, o efeito de belimumabe é incerto sobre a incidência de eventos adversos graves e parece não haver diferença no risco de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo.

No entanto, os estudos possuem fragilidades quanto à representatividade da população-alvo, pois não incluíram

exclusivamente pacientes em alto grau de atividade da doença. Também foram identificadas outras limitações metodológicas, tais como, alto número de perdas dos estudos, exclusão de pacientes das análises e dicotomização de desfechos contínuos. Em razão das limitações apontadas subsistem incertezas, cabendo aguardar a participação social ampliada para obtenção de subsídios que possam agregar informação relevante à análise.

A avaliação econômica elaborada pelo proponente apresentou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 331,5 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), considerando como comparador o tratamento padrão. Já a análise de impacto orçamentário estimou um gasto no cenário de incorporação da tecnologia na ordem de R\$ 2,8 bilhões acumulados em 5 anos (média anual de R\$ 560,0 milhões), para o atendimento a uma população média anual de 11.160 pacientes.

RP - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto à RP:

RP aprovada, conforme NTRP

RP - Participação Social

Quanto à submissão da RP a mecanismo de participação social:

A RP foi submetida a mecanismo de participação social. A análise das contribuições motivou alteração de RP

Justificativa:

Tendo em vista que os estudos possuem fragilidades quanto à representatividade da população-alvo, pois não incluíram exclusivamente pacientes em alto grau de atividade da doença; e que foram identificadas outras limitações metodológicas (tais como, alto número de perdas dos estudos, exclusão de pacientes das análises e dicotomização de desfechos contínuos), entendeu-se cabível aguardar a participação social ampliada para obtenção de subsídios que possam agregar informação relevante à análise.

Após análise da participação social ampliada e discussão técnica, conclui-se pela alteração da recomendação preliminar com vistas à incorporação do medicamento, considerando o perfil da população acometida pelo LES e a falta de opções terapêuticas.

Recomendação final

RF - Nota Técnica de Recomendação Final

Descrição da RF:

Incorporar o medicamento belimumabe para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença, apesar do uso da terapia padrão, para planos de segmentação ambulatorial e hospitalar com ou sem obstetrícia, com Diretriz de Utilização - DUT.

Proposta de DUT vinculada à RF:

65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA

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

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

Grupo II: 1. Presença de manifestação neurológica ou psiquiátrica.

Observação 1: Tratamento padrão definido como terapia tripla convencional (antimalárico + corticoide + imunossupressor): 1. antimalárico (cloroquina ou hidroxicloroquina); 2. corticoide (prednisona em doses =7,5 mg/dia ou equivalente); e 3. dois esquemas prévios de imunossupressores, mantidos em doses adequadas por

pelo menos 6 meses, exceto na impossibilidade de uso devido a efeitos colaterais ou contraindicações documentadas.

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

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

Situação da RF, conforme NTRF:

RF- Acatar a PAR

Observações:

As evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança de belimumabe para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença, apesar do uso da terapia padrão, são oriundas de seis ensaios clínicos randomizados (ECR) que o compararam com placebo associado a terapia padrão. Os achados dos estudos sugerem efeitos benéficos de belimumabe na redução da atividade da doença, na redução da dose de corticoides, no aumento da taxa de resposta e na proporção de pacientes sem danos aos órgãos (desfechos com moderada certeza da evidência). Contudo, o efeito de belimumabe na incidência de eventos adversos graves é incerto (muito baixa certeza da evidência).

Apesar das fragilidades identificadas nos estudos quanto à representatividade da população-alvo e às limitações metodológicas, após discussão técnica e análise da participação social, conclui-se pela alteração da recomendação preliminar com vistas à incorporação do medicamento, considerando o perfil da população acometida

pelo LES e a falta de opções terapêuticas.

Com base nas contribuições trazidas na consulta pública, na audiência pública e na reunião técnica da Cosaude, ao final do processo de análise, foi possível delinear a população que provavelmente mais se beneficiaria da tecnologia, considerando a perspectiva de atendimento aos pacientes com quadros mais graves.

Com relação à Análise de Impacto Orçamentário, em função da recomendação favorável emitida também para o medicamento anifrolumabe, proposto para a mesma indicação de uso, a ANS conduziu uma análise de cenário da incorporação conjunta de belimumabe e anifrolumabe, considerando os custos de cada medicamento, parâmetros iguais para estimar a população-alvo e mesma cota de mercado para ambas as tecnologias.

Nesse sentido, foi estimado um gasto incremental médio de R\$ 91,4 milhões ao ano, considerando uma difusão de 40% a 80%, igualmente dividida entre belimumabe e anifrolumabe, para uma população elegível de 1.904 pacientes ao ano em média.

RF - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto a RF:

RF aprovada, conforme NTRF

Decisão da DICOL:

Incorporar nova tecnologia/indicação de uso

Observações:

RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 645 DE 16 DE SETEMBRO DE 2025

Anexos

Deliberações Dicol

Nome do documento	Nº da Reunião DICOL	Data da Reunião DICOL	Nº Processo SEI	Nº Documento
NOTA TÉCNICA Nº 24/2025/GCITS/GGR AS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	9ª Reunião Extraordinária	04/07/25 00:00	3391.0.028167202598	32844472

Nome do documento	Nº da Reunião DICOL	Data da Reunião DICOL	Nº Processo SEI	Nº Documento
NOTA TÉCNICA Nº 40/2025/GCITS/GGR AS/DIRAD- DIPRO/DIPRO	13ª Reunião Extraordinária	05/09/25 00:00	3391.0.028167202598	33554957