

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Belimumabe 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. (UAT 163)

No dia 25 de junho de 2025, na 41ª 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 *Belimumabe 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*.

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 GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes da FENASAÚDE e Conselho Nacional de Saúde (CNS). 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:

- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) - As evidências científicas apresentadas avaliadas com a ferramenta RoB1, apresentam alto risco de viés, com a certeza de evidência variando de baixa a moderada, destacando desfecho qualidade de vida avaliada ferramenta SF-36-PCS como pequeno ou nenhum. Conitec não incorporou por conta das evidências fracas e as principais agências internacionais como CDA, PBS, NICE, HAS, SMC ou não recomendam ou recomendam com condicionantes e forte negociação de preços, o que infelizmente não é realizado ainda em nosso processo, o que leva a previsão de IO de 2,8 bilhões em 5 anos com AVAQ de 331 mil. Diante dos fatos, nos posicionamos de maneira desfavorável a incorporação nas condições atuais;
- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE) não recomenda, no momento, a incorporação do medicamento belimumabe para tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alta atividade da doença, de modo complementar à terapia padrão. A DUT apresentada na submissão pelo proponente não possui critério de definição da atividade da

doença, assim como estão ausentes os critérios de descontinuação do tratamento em pacientes não respondedores. O ECR de fase III com maior seguimento, BLISS-76, mostra uma ausência de diferença significativa na proporção de pacientes respondedores entre os grupos belimumabe e placebo após 76 semanas. Outros desfechos importantes, como redução da dose de corticosteroides, não tiveram diferença estatisticamente significativa nos dois períodos analisados. Na análise econômica, mesmo com as incertezas em relação as premissas utilizadas para cálculo da efetividade, a razão de custo-utilidade incremental foi substancial – R\$ 331 mil/AVAQ. Ainda, o impacto orçamentário com a diretriz de utilização proposta é incremental, e ao ajustar a difusão da tecnologia no sistema, pode chegar a R\$ 1,6 bilhão acumulados em cinco anos;

- Confederação Nacional da Indústria (CNI) - Recomenda-se a incorporação do belimumabe no tratamento do LES, conforme a indicação apresentada, considerando que: a eficácia clínica do belimumabe é comprovada por evidência de boa qualidade, sendo superior ao tratamento padrão em desfechos relevantes para o paciente; a análise econômica indica que a tecnologia não é custo-efetiva sob os limiares utilizados, com um RCUI elevada, ainda que compatível com decisões já tomadas para outras doenças graves e raras; o impacto orçamentário é elevado, porém previsível e progressivo, com potencial de absorção parcial no sistema de saúde suplementar;
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) é desfavorável à incorporação do Belimumabe como adjuvante no tratamento de LES. As evidências provenientes dos ensaios clínicos randomizados que compararam o belimumabe ao placebo têm certeza muito baixa a moderada devido às limitações metodológicas. Existem incertezas quanto aos efeitos do belimumabe nos eventos adversos graves. A RCUI é elevada e o impacto orçamentário está subestimado. Há incerteza quanto às estimativas econômicas em longo prazo. A CONITEC já avaliou e não recomendou a tecnologia devido à fragilidade das evidências. Existe a necessidade de estudos adicionais;
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - acompanhamos manifestação desfavorável da FENASAÚDE e ABRAMGE;
- Bioered Brasil endossa a Sociedade Brasileira de Reumatologia na recomendação da inclusão do belimumabe no rol das medicações disponíveis para o LES, ressaltando que existem evidências robustas do seu benefício como poupador de corticoides e como droga eficaz no controle de atividade do LES, já estando incluída nos guidelines internacionais e que deverá ser incluída no consenso de tratamento de LES não renal da SBR, já em desenvolvimento;
- A Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) segue com o posicionamento juntamente com a Abramge;
- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Reumatologia SBR é favorável à incorporação da tecnologia UAT 163;
- A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), é favorável à incorporação da UAT 163 – Belimumabe - adjuvante no tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico, considerando o impacto da patologia e corroborando a

posição dos especialistas reumatologistas que trouxeram a prática clínica, bem como posição do Conselho Nacional de Saúde;

- Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do RJ (NUDECON/RJ) é favorável à incorporação da UAT 163 – Belimumabe, com indicação de uso: adjuvante no tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico;
- Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) é favorável a incorporação da UAT 163;
- Conselho Nacional de Saúde (CNS) endossa os posicionamentos dos reumatologistas convidados e manifesta parecer favorável à incorporação de Belimumabe para tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alta atividade da doença, de modo complementar à terapia padrão;
- A Unimed do Brasil acompanha a recomendação da Fenasaude, desfavorável preliminarmente a incorporação de belimumabe no nicho proposto, vistas as incertezas da magnitude e do tipo do benefício encontrados nos estudos clínicos e o elevado impacto orçamentário incremental estimado para essa incorporação;
- A Central Única dos Trabalhadores (CUT) e o Conselho Federal de Psicologia (CFP) acompanham o posicionamento do CNS, favorável à incorporação;
- A Federação Brasileira de Hospitais (FBH) endossa o posicionamento dos reumatologistas convidados e manifesta parecer favorável à incorporação.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença



Belimumabe (Benlysta®) no tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar da terapia padrão.

Nathalie David – Gerente Médica - GSK

Danielle Oliveira – Gerente de Farmacoeconomia - GSK

Lúpus Eritematoso Sistêmico

- Doença autoimune e **multissistêmica**.¹
- **Períodos de atividade (flares) e remissão** ao longo do tempo.²
- Causa **grave inflamação** que **danifica tecidos e órgãos**, dando origem a uma **variedade de manifestações clínicas**, o que torna o diagnóstico e tratamento complexos.^{3,5}
- Acomete **mulheres jovens** em idade laborativa (9 : 1 homem)⁴



1. Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Jan;64(1):132-7.
2. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. Ann Rheum Dis. 2014 Jun;73(6):958-67.
3. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, et al. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis. Annals of the Rheumatic Diseases 2019;78:372-379.
4. Bertsias G, et al. EULAR textbook on rheumatic diseases 2012. pp. 476–505:BMJ.

Necessidades médicas não atendidas

Apesar da TP, **40% dos pacientes** mantém a doença **persistentemente ativa**¹ e até cerca de **30%** apresentam **flares**.²

Altas taxas de hospitalização e mortalidade.³

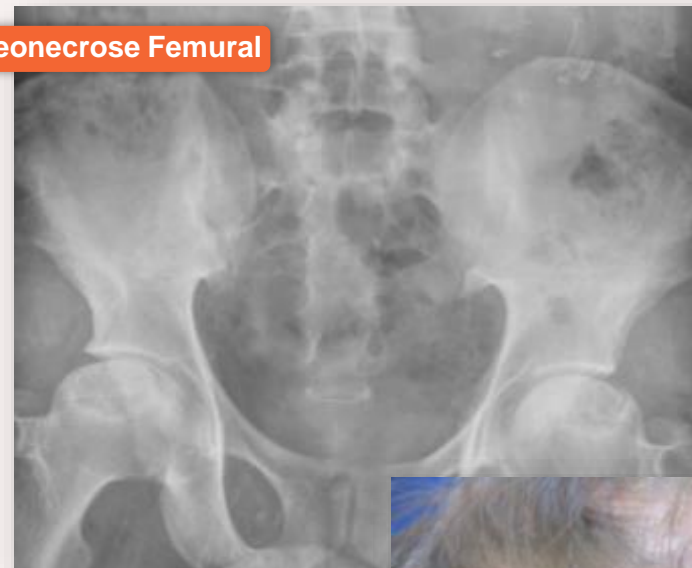
Redução do glicocorticoide para <5mg/dia ou suspensão. ^{4,5}

50% dos pacientes: dano irreversível aos órgãos em 5 anos após o diagnóstico. ^{4,5}

Não há terapia biológica incorporada na saúde suplementar para pacientes com LES extrarrenal e refratários a TP.

80% dos danos são causados pelos glicocorticoides.⁶

Osteonecrose Femural

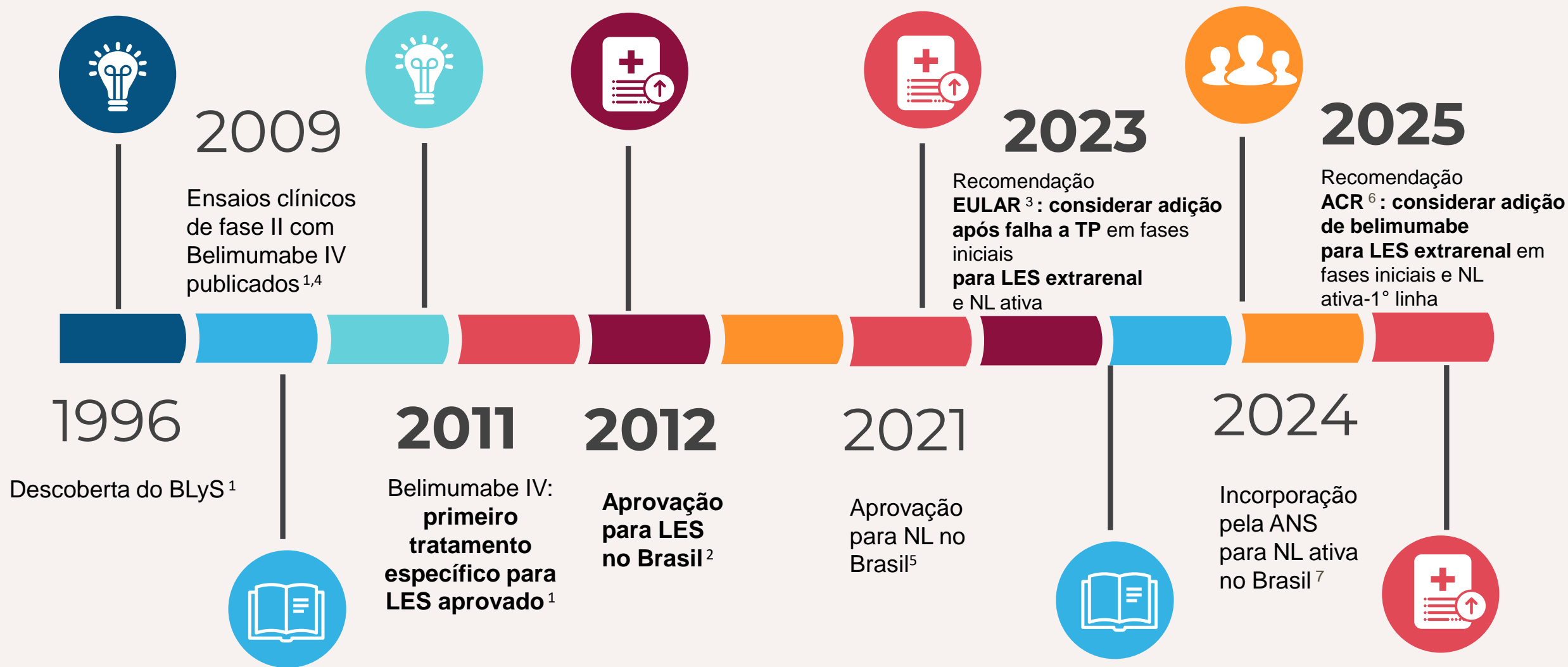


Alopecia associada ao LES

TP: Terapia Padrão
LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

1. Doria A, et al Autoimmun Rev 2014; 2. Petri MA, et al. Arthritis Rheum 2013;65:2143–2153. 17; 3. Life expectancy and death pattern associated with systemic lupus erythematosus diagnosis in Brazil between 2000 and 2019. Lupus 2024, Vol. 0(0) 1–7; 4. Fanouriakis A, et al. Ann Rheum Dis 2023;0:1–15; 5. 2025 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Guideline Summary. <https://assets.contentstack.io/v3/assets/bltee37abb6b278ab2c/bltec93920aad624e33/sle-guideline-summary-2025.pdf>. Published May 12, 2025. Accessed May 20, 2025; 6. GLADMAN DD, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol; 30: 1955-9, 2003. Reprinted from <https://dermnetnz.org/topics/systemic-lupus-erythematosus> and <https://dermnetnz.org/topics/cutaneous-lupus-erythematosus> Accessed July 2023. Distributed under the Creative Commons New Zealand license (CC BY-NC-ND 3.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/nz/legalcode> Systemic lupus erythematosus. SLE Systemic lupus erythematosus, SLE. Authoritative facts from DermNet New Zealand.

Belimumabe: *Timeline*



BLyS= *B lymphocyte stimulator*; IV= intravenoso; SC= subcutâneo; LES= lúpus eritematoso sistêmico; NL= nefrite lúpica EULAR = Aliança Europeia de Associações de Reumatologia; ACR: *American College of Rheumatology* ANS= Agência Nacional de Saúde Suplementar TP= terapia padrão
1. Stohl W, Hilbert DM. Nat Biotechnol. 2012;30(1):69-77; 2. BENLYSTA (belimumabe). Bula do produto 3. Fanouriakis A, et al. Ann Rheum Dis 2023;0:1–15 4. Wallace DJ, et al. Arthritis Rheum. 2009; 61(9): 1168-1178; 5. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med. 2020;383(12):1117–28 6. 2025 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Guideline Summary. <https://assets.contentstack.io/v3/assets/bltee37abb6b278ab2c/bltec93920aad624e33/sle-guideline-summary-2025.pdf>. Published May 12, 2025. Accessed May 20, 2025; 7. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Relatório de Análise Técnica – UAT nº 120: Belimumabe para o tratamento de nefrite lúpica em adultos. Rio de Janeiro: ANS, 2024.

Principais recomendações internacionais

EULAR 2023¹

- Considere a adição de Benlysta: naqueles **que não respondem à HCQ ± corticoides ± IS** ou para aqueles que não conseguem reduzir o corticoide ≤ 5 mg/dia
- Bom **controle da atividade da doença, redução de flares, redução do acúmulo de danos e da dose de corticoides**

ACR 2025²

- Considere **iniciar terapia** imunossupressora convencional ou **biológica para minimizar a toxicidade relacionada aos esteroides** em fases iniciais
- ***Belimumabe** é indicado para o tratamento de diversas manifestações orgânicas (artrite, cutânea, vasculite sistêmica e hematológica)*

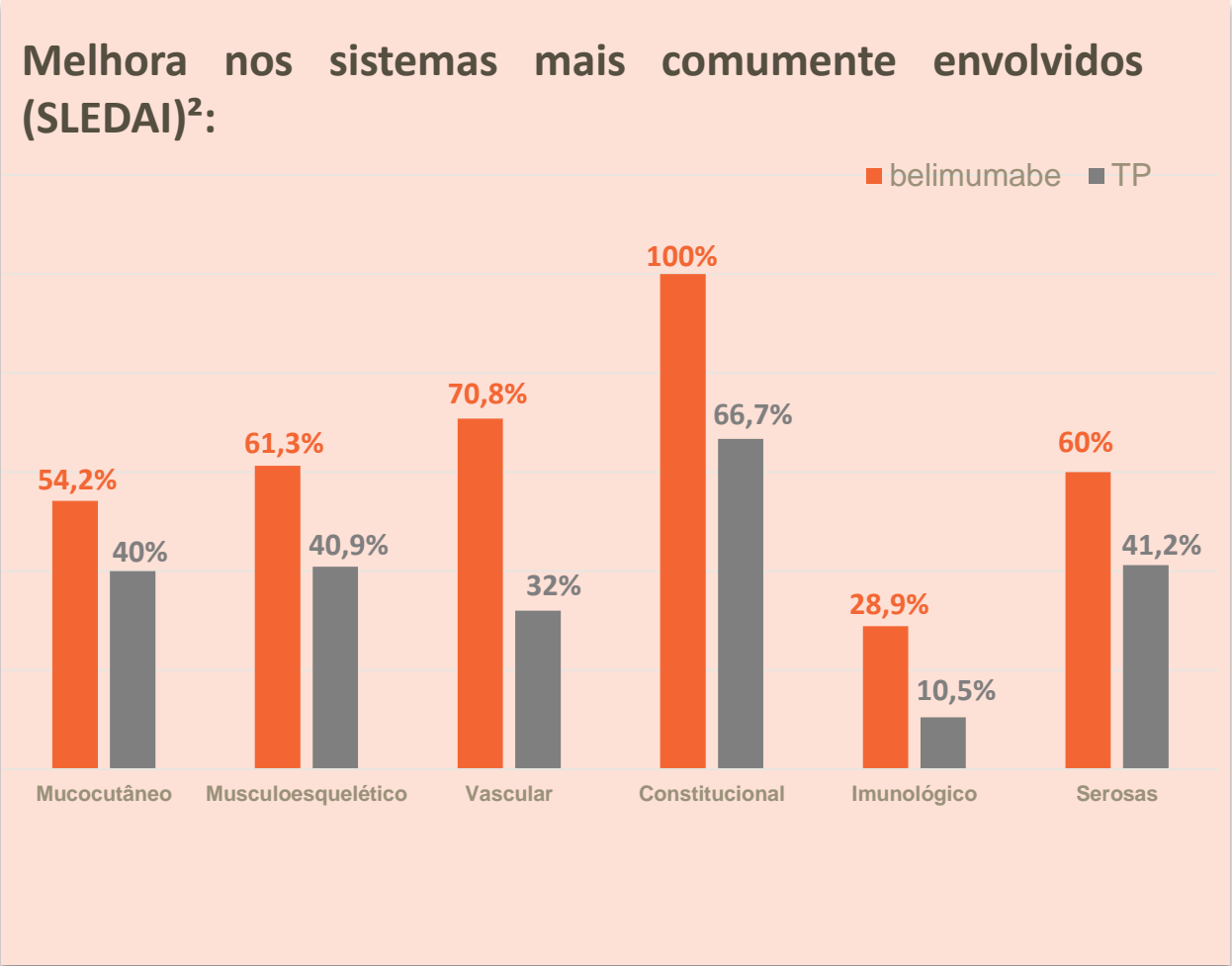
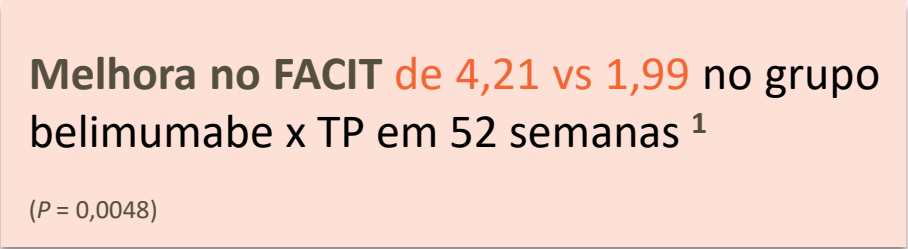
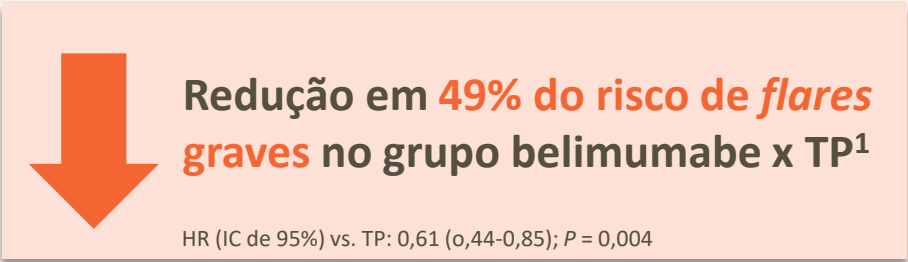
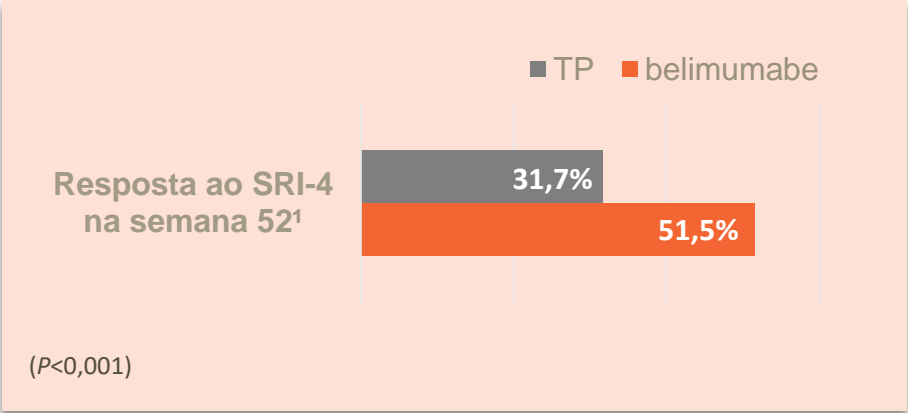
HCQ= hidroxicloroquina IS= imunossupressores LES= Lúpus Eritematoso Sistêmico EULAR = Aliança Europeia de Associações de Reumatologia;
ACR: American College of Rheumatology.

1. Fanouriakis A, et al. Ann Rheum Dis 2023;0:1–15

2. 2025 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Guideline Summary. <https://assets.contentstack.io/v3/assets/bltee37abb6b278ab2c/bltec93920aad624e33/sle-guideline-summary-2025.pdf>. Published May 12, 2025. Accessed May 20, 2025.

Resultados de Eficácia

Subgrupo com alta atividade de doença dos estudos BLISS 52 e 76

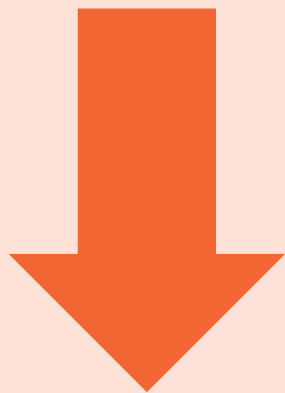


TP= Terapia Padrão SRI-4= índice de atividade de doença no Lúpus HR= Harzard Ratio FACIT= índice de fadiga. Os estudos BLISS não foram projetados ou desenvolvidos para avaliar a eficácia do belimumabe em sistemas orgânicos individuais.

1. van Vollenhoven R, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1343–1349 ; 2. Manzi S, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1833–1838.

Resultados de Eficácia

Dados de redução de corticoide e de dano aos órgãos



61% dos pacientes
reduziram a dose de corticoide
para ≤ 5 mg/dia em 6 meses vs.
baseline em vida real¹



75.5% e 86,4% dos pacientes
com alta atividade de doença
dos estudos BLISS 52 e BLISS76
LTE, não tiveram alteração na
pontuação de danos aos órgãos
ao longo de **7 anos** de
tratamento com belimumabe.²

LTE= Long Term Extension

1. Moldaver D, et al. Impact of up to 24 Months Intravenous (IV) Belimumab (BEL) Treatment on Steroid Use and Disease Activity in Patients with SLE in Clinical Practice: Additional Post Hoc Pooled Analysis of Multicountry OBServe Cohort Data. ACR 2023. [Abstract 0587];

2. Arthritis Care & Research Vol. 74, No. 11, November 2022, pp 1822–1828 DOI 10.1002/acr.24901

Belimumabe: Biológico Modificador do Curso do LES¹

Produto	POTENCIAL DE MODIFICAÇÃO DA DOENÇA						MODIFICAÇÃO DA DOENÇA CONFIRMADA (APÓS 5 ANOS)
	Resultados ano 1			Resultados anos 2-5			Resultados após ano 5
	1. Redução significativa na atividade da doença medida usando uma ferramenta validada (por exemplo, SELENA-SLEDAI, BILAG, SRI-4)			1. Melhoria sustentada em múltiplos domínios de órgãos/nenhuma piora em múltiplos domínios de órgãos			Nenhuma alteração no SDI ou progressão tardia
	2. Redução significativa em <i>flares</i> graves medidos usando uma ferramenta validada (por exemplo, SFI ou BILAG)			2. Prevenção de <i>flares</i> graves			
	3. Redução no uso de esteroides e/ou imunossupressores			3. Redução contínua no uso de esteroides e/ou imunossupressores			
Glicocorticoides	1	2	3	X	X	3	X
Hidroxicloroquina	1	2	3	1	2	3	§
Imunossupressores							
Azatioprina	1	2	3	1	2	3	
Ciclofosfamida	1	2	3	1	2	3	
Leflunomida*	1	2	3	1	2	3	
Metotrexato	1	2	3	1	2	3	
Mizoribina*	1	2	3	1	2	3	
Micofenolato de mofetil	1	2	3	1	2	3	
Inibidores de calcineurina							
Ciclosporina	1	2	3	1	2	3	
Tacrolimus*	1	2	3	1	2	3	
Imunobiológicos							
Abatacepte*	1	2	3	1	2	3	
Anifrolumabe	1	2	3	1	2	3	
Belimumabe	1	2	3	1	2	3	
Rituximabe*	1	2	3	1	2	3	



**Critério
atendido**



**§ Evidências insuficientes na literatura para atender ao critério específico, mas fortes indicações gerais de
que o critério foi atendido**



Inconclusivo



**Dados não disponíveis na literatura para
apoiar o critério atendido**



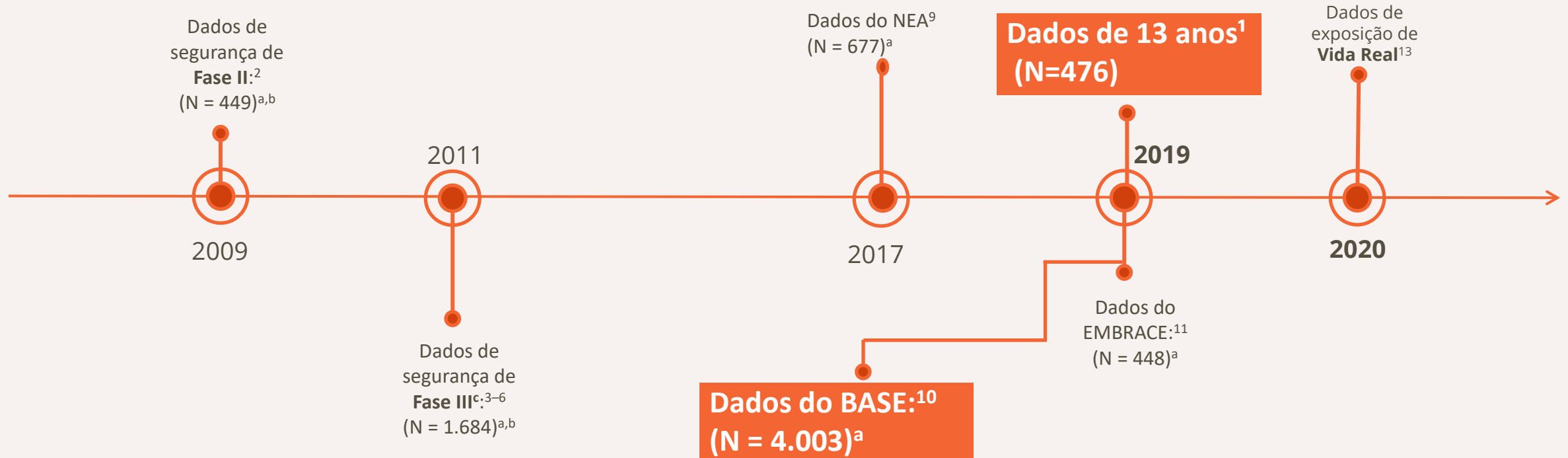
**Os dados estavam disponíveis na literatura,
mas houve um impacto negativo no critério**

*Não aprovado para o tratamento de LES/NL no Brasil

LES= lúpus eritematoso sistêmico; BILAG= *British Isles Lupus Assessment Group*; DM= *disease modification*; SDI= *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*; SELENA= *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment*; SFI= *SELENA-SLEDAI Flare Index*; SLEDAI= *SLE Disease Activity Index*; SRI-4= *SLE Responder Index-4*.

1. Adaptado de: Askanase A, et al. *Lupus Sci Med.* 2024;11(1):e001124

Perfil de segurança consistente ao longo de 13 anos¹



BASE: Maior estudo prospectivo de segurança sugere perfil favorável para belimumabe

a N números são populações totais de ensaios (grupos controle + tratamento);

c Pacientes com nefrite lúpica ativa grave ou lúpus ativo grave do sistema nervoso central foram excluídos.²⁻⁵

IV = intravenoso; NEA = Nordeste Asiático;

Diretriz de Utilização - DUT

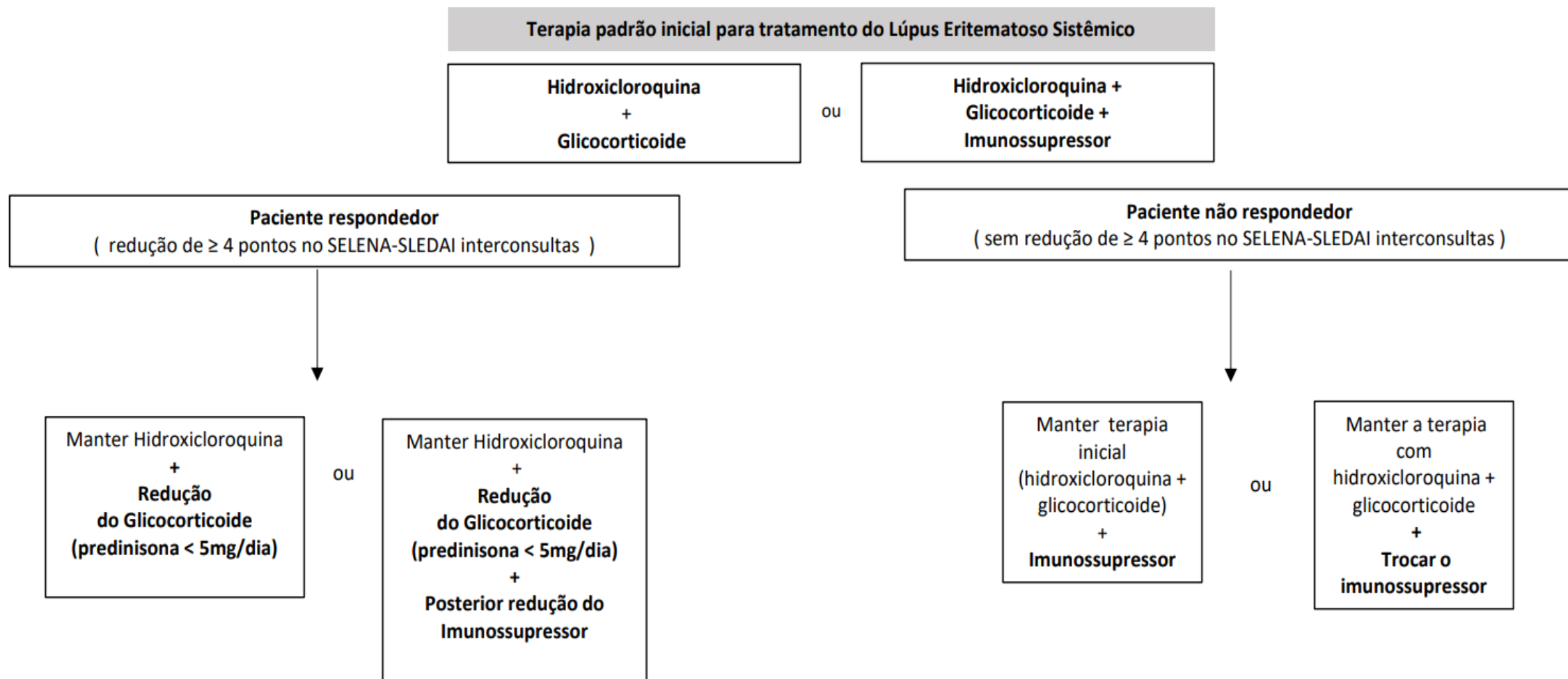
Belimumabe no tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico em alta atividade da doença, quando solicitado por médico assistente reumatologista, de modo complementar à terapia padrão.

Terapia padrão: hidroxicloroquina, glicocorticoide e/ou imunossupressores (azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato, ciclofosfamida, entre outros)

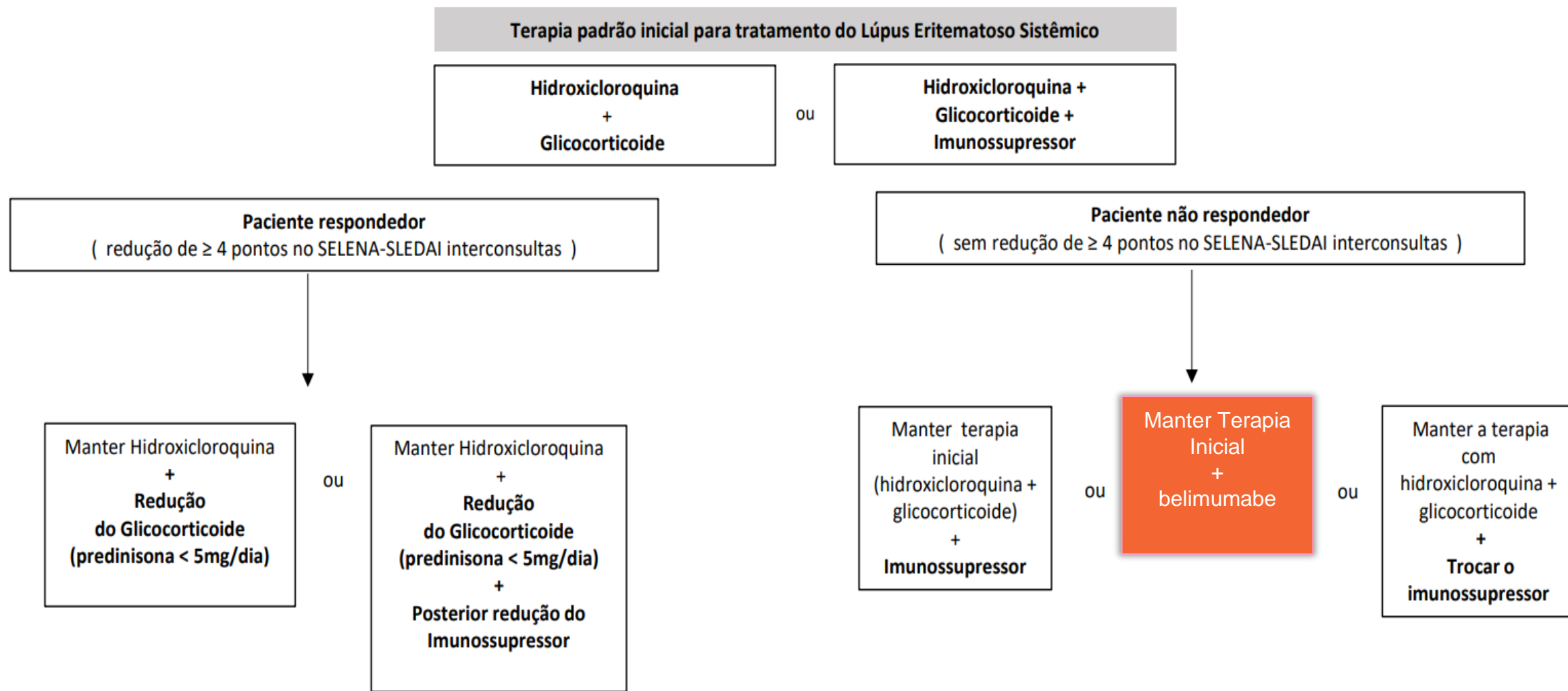
Proposta de critério de descontinuação do tratamento: considerar descontinuação do belimumabe após 24 semanas de uso, caso o paciente não apresente redução de ≥ 4 pontos no SELENA-SLEDAI.¹

A infraestrutura disponível na Saúde Suplementar é suficiente para suportar a implementação da nova tecnologia.

Fluxograma de tratamento – Cenário Atual



Fluxograma de tratamento – Cenário Futuro





Revisão Sistemática e Análises Econômicas

Revisão Sistemática da Literatura

PICO e evidências científicas

Pergunta: Belimumabe (Benlysta®) por via intravenosa (IV) é eficaz e seguro no tratamento adjuvante de pacientes adultos (≥ 18 anos) com LES ativo e que estejam em uso de terapia padrão?

P População	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com LES ativo e que estejam em uso de terapia padrão.
I Intervenção	Belimumabe (Benlysta®) por via intravenosa (IV - 10 mg/kg/dose) no tratamento adjuvante à terapia padrão.
C Comparador	Placebo + terapia padrão ou somente terapia padrão.
O Desfecho	Taxa de resposta; atividade de doença, dano ao órgão, sintoma de fadiga, tempo até o primeiro flare / exacerbação; redução de corticoide; qualidade de vida relacionada à saúde e desfechos de segurança
T Tipos de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Foram incluídas 9 publicações:

- **5 Estudos Clínicos Randomizados (ECR):**
 - *Navarra et al (BLISS-52)* e *Furie et al. (BLISS-76)*- estudo pivotal, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo.
 - *Zhang et al. (BELL113750)* - estudo pivotal, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo envolvendo China, Japão e Coréia do Sul.
 - *Sheikh et al (BASE)*.- ECR de fase IV , duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico.
 - *Ginzler et al (EMBRACE)*.- ECR de fase III/IV, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo.
- **4 revisões sistemáticas com metanálise-** *Kandala et al. , Wei et al., Shamliyan et al. e Yoshijima et al.* Todas incluíram os estudos **BLISS 52** e **BLISS 76**.

Qualidade da Evidência

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global	
BLISS-52	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Resposta clínica	+	+	+	+	+	+	+
BLISS-52	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Atividade da doença	+	+	+	+	+	+	1
BLISS-52	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Uso de corticosteroides	+	+	+	+	+	+	-
BLISS-52	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Exacerbações (flares)	+	+	+	+	+	+	
BLISS-52	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+	
BLISS-52	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Segurança	+	+	+	+	+	+	
BLISS-76	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Resposta clínica	+	+	+	+	+	+	
BLISS-76	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Atividade da doença	+	+	+	+	+	+	
BLISS-76	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Uso de corticosteroides	+	+	+	+	+	+	
BLISS-76	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Exacerbações (flares)	+	+	+	+	+	+	
BLISS-76	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+	
BLISS-76	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Segurança	+	+	+	+	+	+	
BEL113750	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Resposta clínica	+	+	+	+	+	+	
BEL113750	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Atividade da doença	+	+	+	+	+	+	
BEL113750	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Uso de corticosteroides	+	+	+	+	+	+	
BEL113750	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Exacerbações (flares)	+	+	+	+	+	+	
BEL113750	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+	
BEL113750	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Segurança	+	+	+	+	+	+	
BASE	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Segurança	+	+	+	+	+	+	
EMBRACE	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Resposta clínica	+	+	+	+	+	+	
EMBRACE	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Uso de corticosteroides	+	+	+	+	+	+	
EMBRACE	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Exacerbações (flares)	+	+	+	+	+	+	
EMBRACE	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Segurança	+	+	+	+	+	+	

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (40)

Desfecho	Classificação
ECRs	
Resposta clínica	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Atividade da doença	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Uso de corticosteroides	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Flares	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: Elaboração própria. ECRs: ensaios clínicos randomizados

Baixo risco de viés para todos os desfechos dos ECRs.

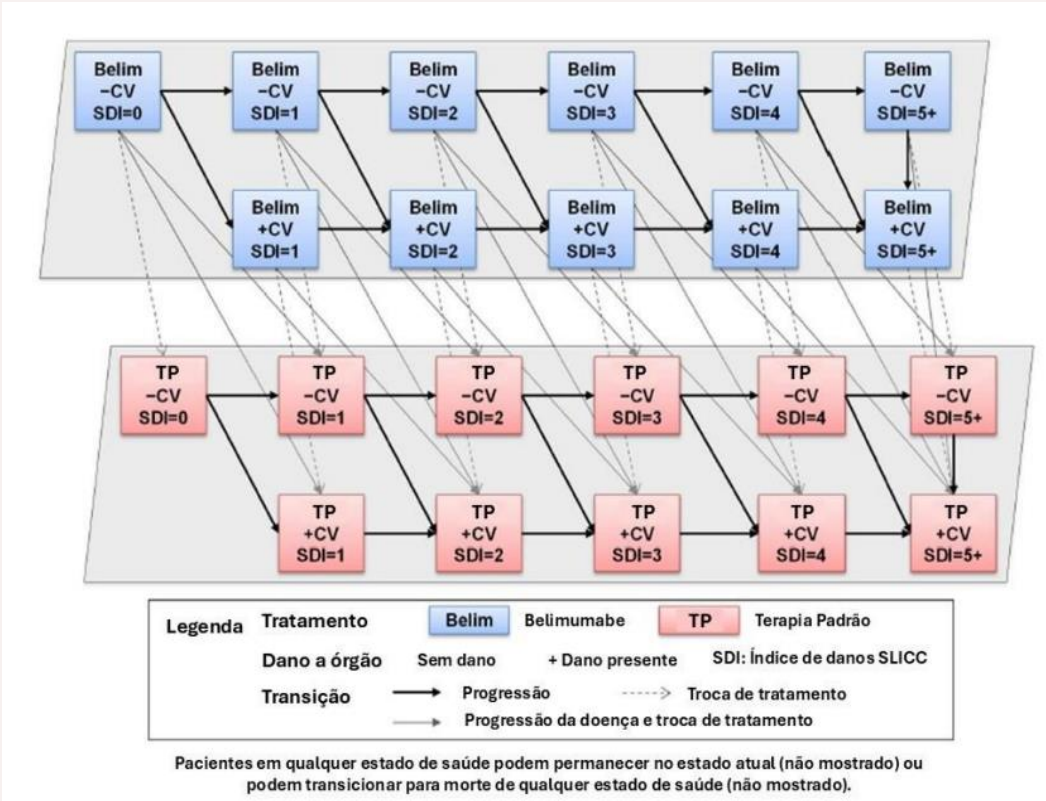
Qualidade da evidência foi alta para todos os desfechos avaliados nos ECRs.

Análise econômica de custo-utilidade

Parâmetros do modelo

Perspectiva	Foi adotada a perspectiva da Saúde Suplementar
Intervenção	Belimumabe IV (Benlysta®) + Terapia padrão
Comparador	Terapia padrão (corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais e/ou imunossupressores)
Horizonte temporal	Tempo de vida (<i>Lifetime</i>)
População	Pacientes adultos (≥18 anos) com com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar do uso da tratamento padrão, como corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou imunossupressores
Ciclos	1 ano
Taxa de desconto	5% para custos e para desfechos
Desfechos considerados	<ul style="list-style-type: none">• Custo incremental• Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) ganhos• Razão de custo-utilidade incremental (RCUI)
Preços	PF 18%
Análise de sensibilidade	Análise determinística e probabilística.

Estrutura do modelo de Markov



Resultado do modelo de custo-utilidade

Desfecho	Belimumabe	Tratamento Padrão	Incremental
Custo Total	R\$762.193,00	R\$557.039,19	R\$205.153,82
Tratamento Medicamentoso	R\$371.908,63	R\$0,00	R\$371.908,63
Acompanhamento	R\$38.330,15	R\$35.853,18	R\$2.246,96
Flares	R\$351.954,22	R\$521.186,00	-R\$ 169.231,78
AVAQ	8,1844	7,5655	0,6189
RCUI por AVAQ	-	-	R\$331.469,54



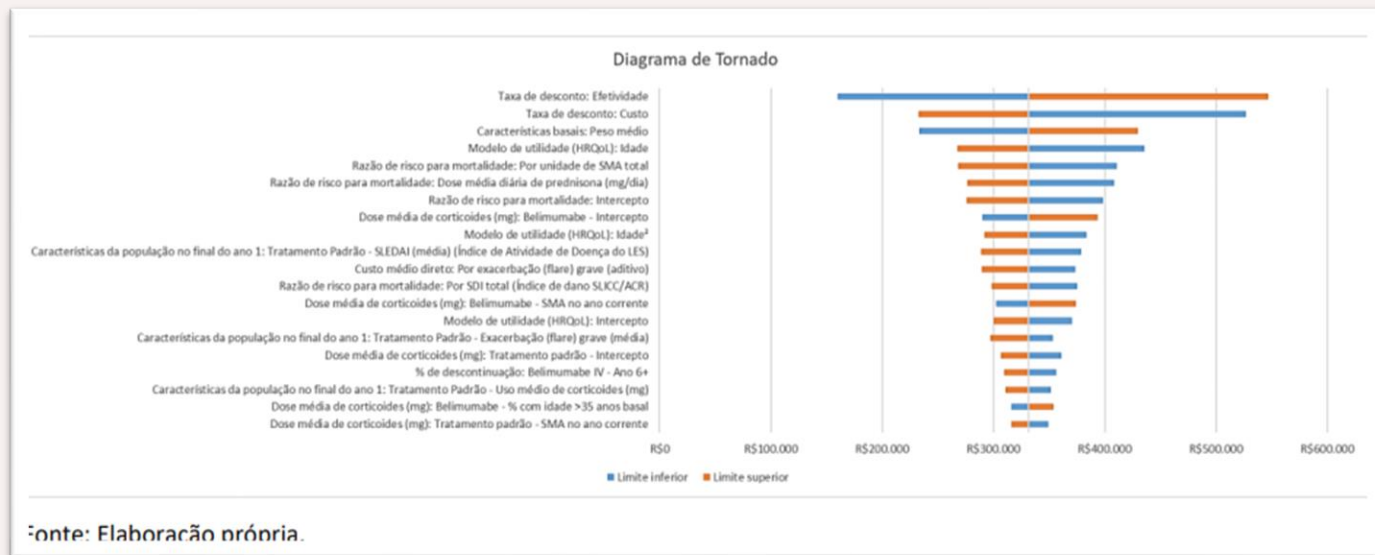
Resultado da tabela com base no PF 18%, conforme lista CMED de Fev /2025.

Considerando valor reajustado em Abr/2025, O RCUI será 330.579,45/ AVAQ

Análises de sensibilidade

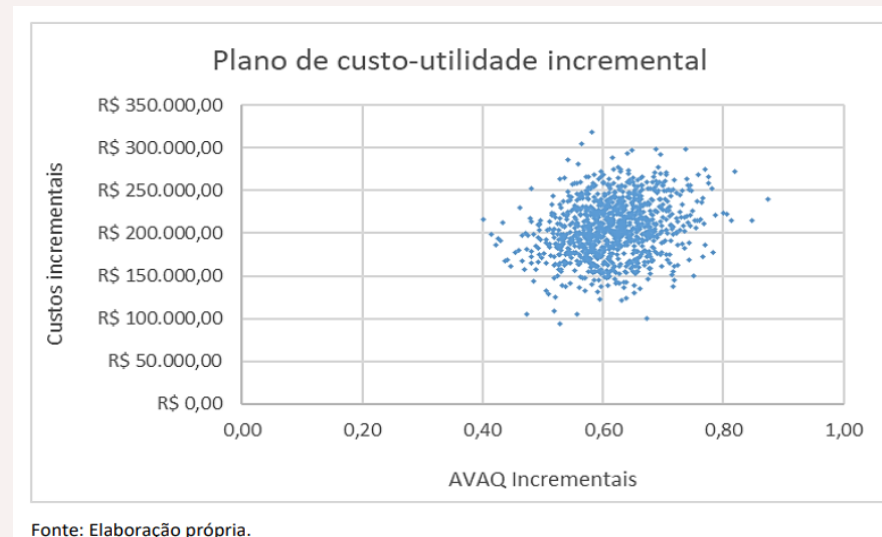
Custo-utilidade

DETERMINÍSTICA



- RCUI variou entre R\$ 233.521,14 a R\$ 429.417,95 por AVAQ (peso médio do paciente).

PROBABILÍSTICA



- 100% das iterações no primeiro quadrante (maior benefício clínico com maior custo associado).
- O valor médio de RCUI é de R\$ 336.154,87 mil por AVAQ.

Tanto a análise de sensibilidade determinística quanto a probabilística demonstraram a robustez do modelo, minimizando assim as incertezas inerentes às análises econômicas.

Impacto Orçamentário

Parâmetros

Parâmetros	Caso Base
População	Pacientes adultos (≥18 anos) com com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar do uso da tratamento padrão, como corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou imunossupressores.
Perspectiva	Foi adotada a perspectiva da Saúde Suplementar
Horizonte Temporal	5 anos
Intervenção	Belimumabe IV (Benlysta®) + Terapia padrão
Comparador	Terapia padrão (corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais e/ou imunossupressores)
Custos	<ul style="list-style-type: none">•Custo do medicamento (aquisição)• Custo da administração• Não foram considerados os custos com os medicamentos do tratamento padrão.
Taxa de difusão	10 a 30 %

Impacto Orçamentário

Estimativa de população elegível a Belimumabe – Cenário Base

Dado epidemiológico	Valor	2024		Referência
População brasileira coberta pela saúde suplementar (≥ 18 anos)	41.566.159	-	-	IBGE, 2024. ¹ Sala de Situação (SIB/ANS/MS - 12/2024) ²
Prevalência de LES (a cada 100.000 habitantes)	98,00	40.735	-	Senna ER <i>et al.</i> , 2004 ³
Incidência de LES (a cada 100.000 habitantes)	8,70	-	3.616	Pereira Vilar, MJ and Sato EL, 2002 ⁴
Pacientes com LES, excluindo os casos de lúpus ativo grave no SNC	89,00%	36.254	3.218	Abreu, M. et al., 2021 ⁵
Pacientes Anti-DNA positivo e baixo complemento (C3 ou C4)	52,02%	18.859	1.674	Van Vollenhoven RF, 2012 ⁶
Pacientes com doença ativa (SLEDAI≥10)	65,50%	12.353	1.097	Van Vollenhoven RF, 2012 ⁶
Pacientes com LES, excluindo os casos de NL classes III e IV	57,56%	7.098	636	Abreu, M. et al. 2021 ⁵ Vajgel G, et al., 2020 ⁷

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060.; 2- Sala de Situação (SIB/ANS/MS - 12/2024) [Internet]. Disponível em: https://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Perfil_setor/sala-de-situacao.html . Acesso em: 05/02/2025.; 3. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. J Rheumatol. 2004 Mar;31(3):594–7.; 4- Pereira Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). Lupus. 2002;11(8):528–32.; 5- Abreu, M. et al. POS1430 Epidemiology of lupus nephritis in Brazil: findings from the Macunaíma study-a nationwide multicentric study. 2021.; 6. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, Zhong ZJ, Freimuth W. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis. 2012 Aug;71(8):1343-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22337213; PMCID: PMC3396451.7. Vajgel G, et al. Initial renal histology and early response predict outcomes of Brazilian lupus nephritis patients. Lupus. 2020 Jan;29(1):83-9

Impacto Orçamentário

Custo do Tratamento

Tratamento	% de uso	Dose	Custo por dose*	Custo anual
Belimumabe + TP	-	-	-	R\$78.460,07
Belimumabe	100,00%	10,00 mg/kg	R\$5.902,74	R\$76.735,62
Administração IV	-	-	R\$132,65	R\$1.724,45
Tratamento Padrão	-	-	-	R\$0,00
Tratamento Padrão	-	-	-	R\$0,00

*Considerando o peso médio de 67,35 Kg

Considerando valor reajustado em Abr/2025, o custo anual com belimumabe + TP será R\$ 78.343,85

Participação de Mercado

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Belimumabe +TP	10%	15%	20%	25%	30%
Número de pacientes	748	1.181	1.654	2.167	2.720
Terapia Padrão	90%	85%	80%	75%	70%
Número de pacientes	6.735	6.693	6.615	6.500	6.347

Impacto Orçamentário

Resultados

Caso Base

Ano	Cenário referência	Cenário Projetado	Incremental
2025	R\$0	R\$58.714.238	R\$58.714.238
2026	R\$0	R\$92.666.857	R\$92.666.857
2027	R\$0	R\$129.750.205	R\$129.750.205
2028	R\$0	R\$169.997.970	R\$169.997.970
2029	R\$0	R\$213.437.972	R\$213.437.972
Total	R\$0	R\$664.567.241	R\$664.567.241

Análise de Sensibilidade

Taxa de Difusão	5 a 13%	15 a 35%
Ano 1	R\$29.357.119	R\$88.071.357
Ano 2	R\$43.244.533	R\$123.555.809
Ano 3	R\$58.387.592	R\$162.187.756
Ano 4	R\$74.799.107	R\$203.997.564
Ano 5	R\$92.489.788	R\$249.010.968
Acumulado	R\$298.278.139	R\$826.823.453

- O impacto orçamentário, considerando o preço CMED fev/2025, acumulado em 5 anos será R\$664.567.241 E, considerando o preço reajustado em Abr/2025 será R\$663.582.842.

Considerações Finais

- ✓ Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune grave, com mortalidade mantida elevada nas últimas décadas.
- ✓ A adição de Belimumabe à Terapia Padrão (TP) proporciona aos pacientes:
 - Maiores chances de alcançar a **resposta SRI4** na semana 52 (**51,5% vs 31,7%** ($P < 0,001$))
 - **Redução em 49% do risco de *flares* graves** em 52 semanas vs TP
 - **Redução de corticoides** <5mg/dia em 61% dos pacientes (vida real)
- ✓ Recomendado como tratamento adjuvante para LES extrarenal pelos *guidelines* **EULAR e ACR** por ser considerado um **biólogico modificador do curso da doença**.
- ✓ Belimumabe já está incorporado para LES nas agências **NICE e SMC** (Escócia).
- ✓ Análise econômica mostrou RCUI de aproximadamente R\$331 mil por Ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ).
- ✓ Impacto orçamentário acumulado em 5 anos de aproximadamente R\$664 milhões

Reunião ANS Junho/2025

Belimumabe no Lúpus

Luciana Seguro

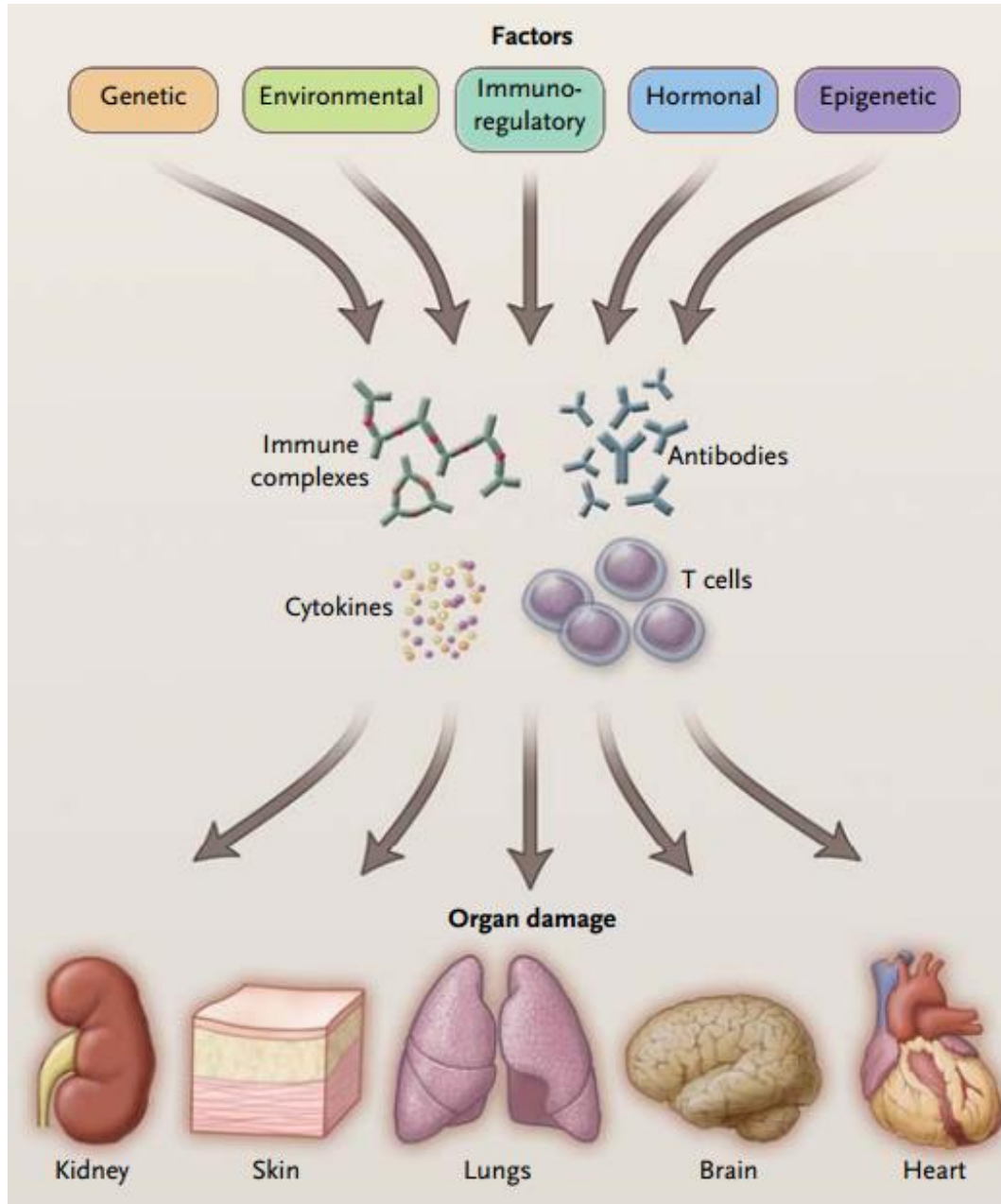
Médica Reumatologista HCFMUSP
Comissão de Lúpus SBR
Grupo de Estudos de Lúpus Latino Americano (GLADEL)

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 GSK para esta apresentação
Sou representante prescritora convidada do Conselho Nacional de Saúde



Indivíduo suscetível

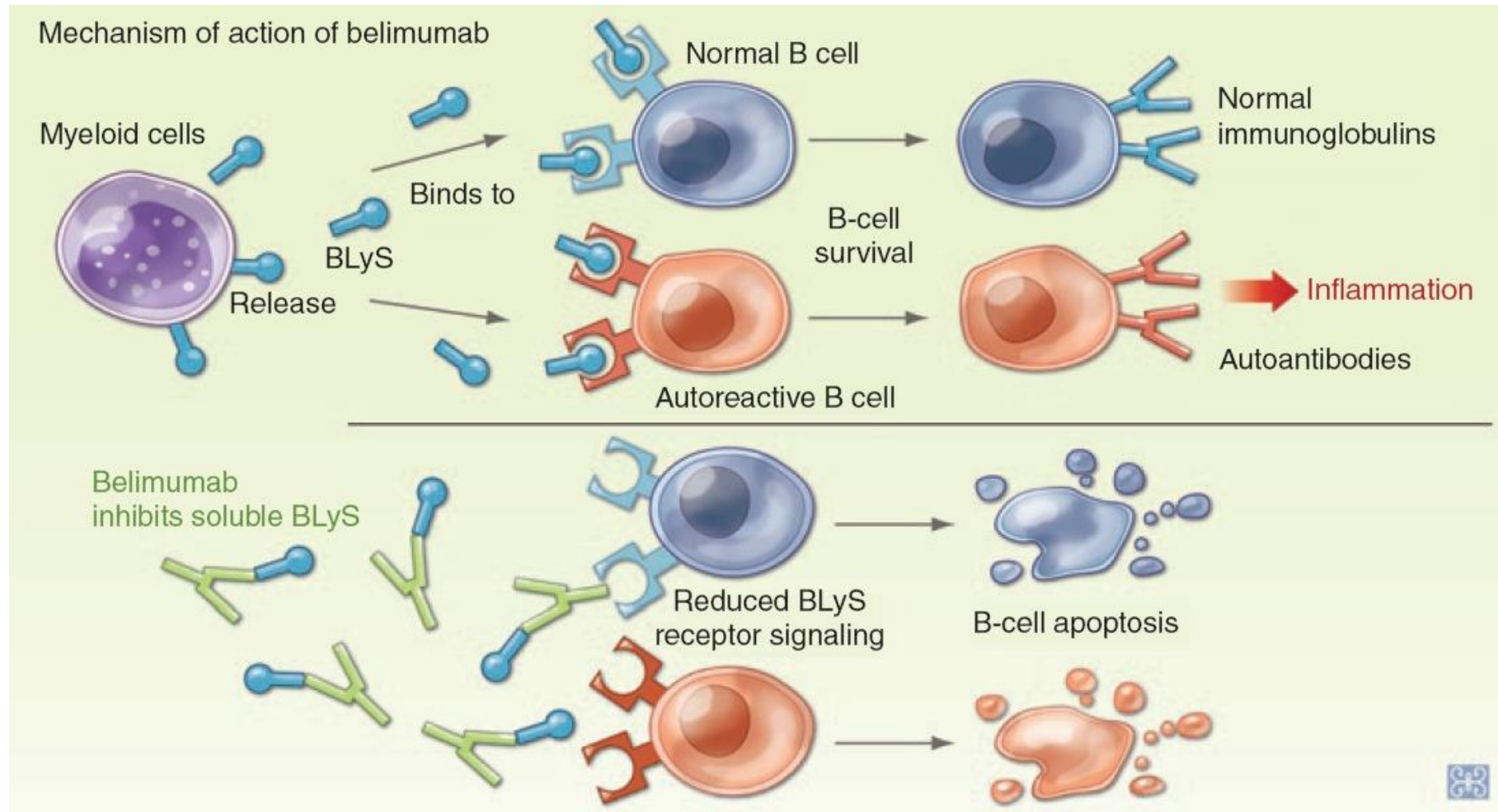
Trigger

Hiperativação de células B e T

AutoAc

LES

Belimumab: Inibe ativação e sobrevivência de células B



Objetivos do Tratamento

- Resposta
 - Rápida (meses)
 - Mantida

Controlar atividade de doença

- Prevenir dano
- Otimizar qualidade de vida
- Minimizar toxicidade por droga

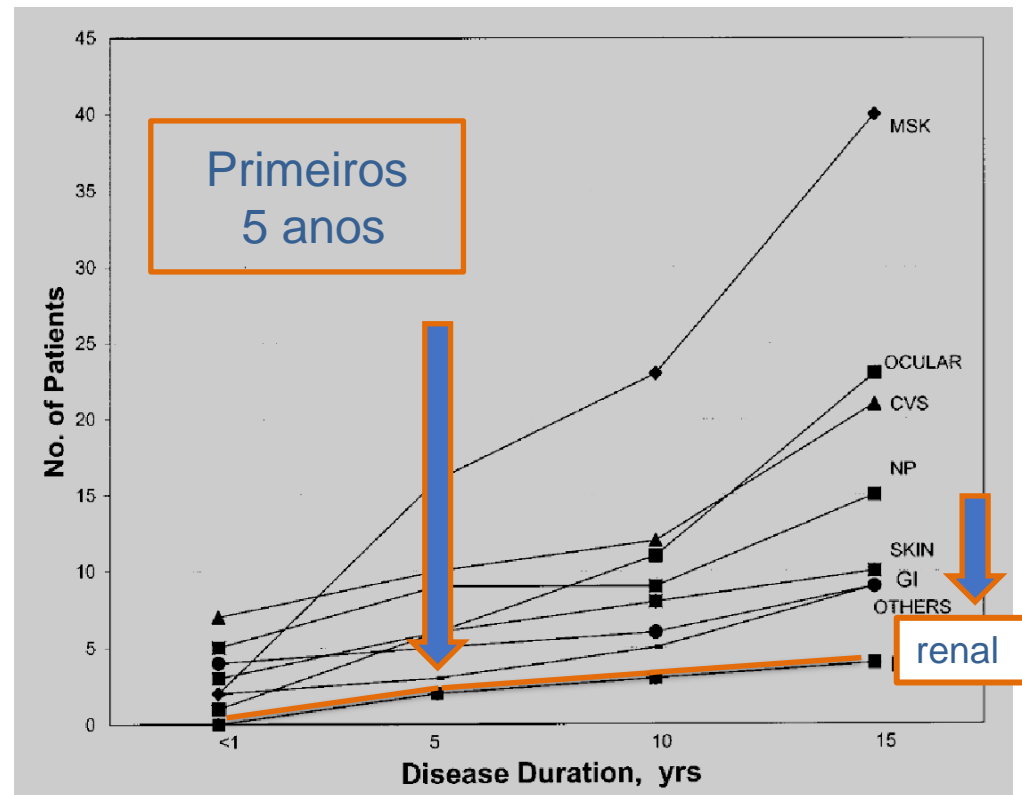
Prevenir dano

Dano no LES

**Menos Corticoide
É objetivo do tratamento
É desfecho a ser alcançado**

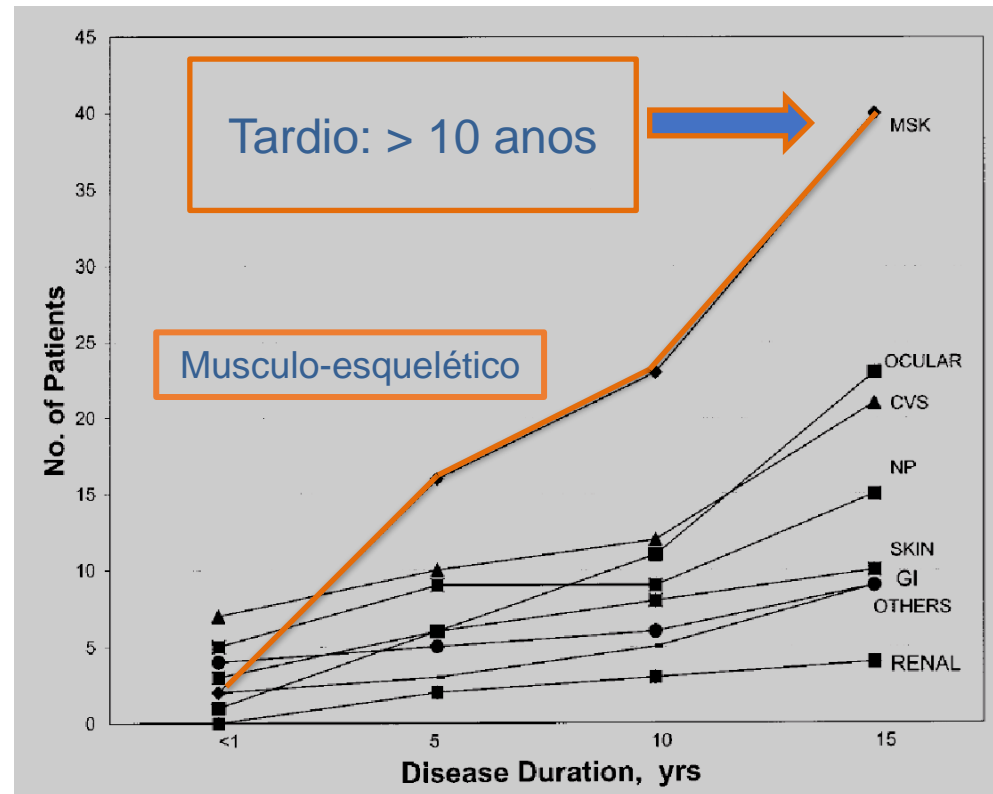
- **Primeiro ano**
 - 42%: Doença
 - 58%: Glicocorticoide
- **Dano tardio (15 anos de seguimento)**
 - 20%: Doença
 - 80%: Glicocorticoide

Dano no LES: Renal



Dano é diferenciado nos órgãos
Rins: Tratamento precoce e mais intenso

Dano no LES: Musculo-esquelético



Dano é diferenciado nos órgãos
Musculo-esquelético: **minimizar GC**

Dano no LES: drogas

Systems	Complication	GC	IS	AM
1. Ocular	Cataract	X		
	Retinal changes			X
2. Cardiovascular	Angina	X		
	By-pass	X		
	Myocardial infarction	X		
3. Musculoskeletal	Osteoporosis with fractures	X		
	Osteonecrosis	X		
	Osteomyelitis		X	
4. Premature Gonadal Failure			X	
5. Diabetes		X		
6. Malignancy			X	

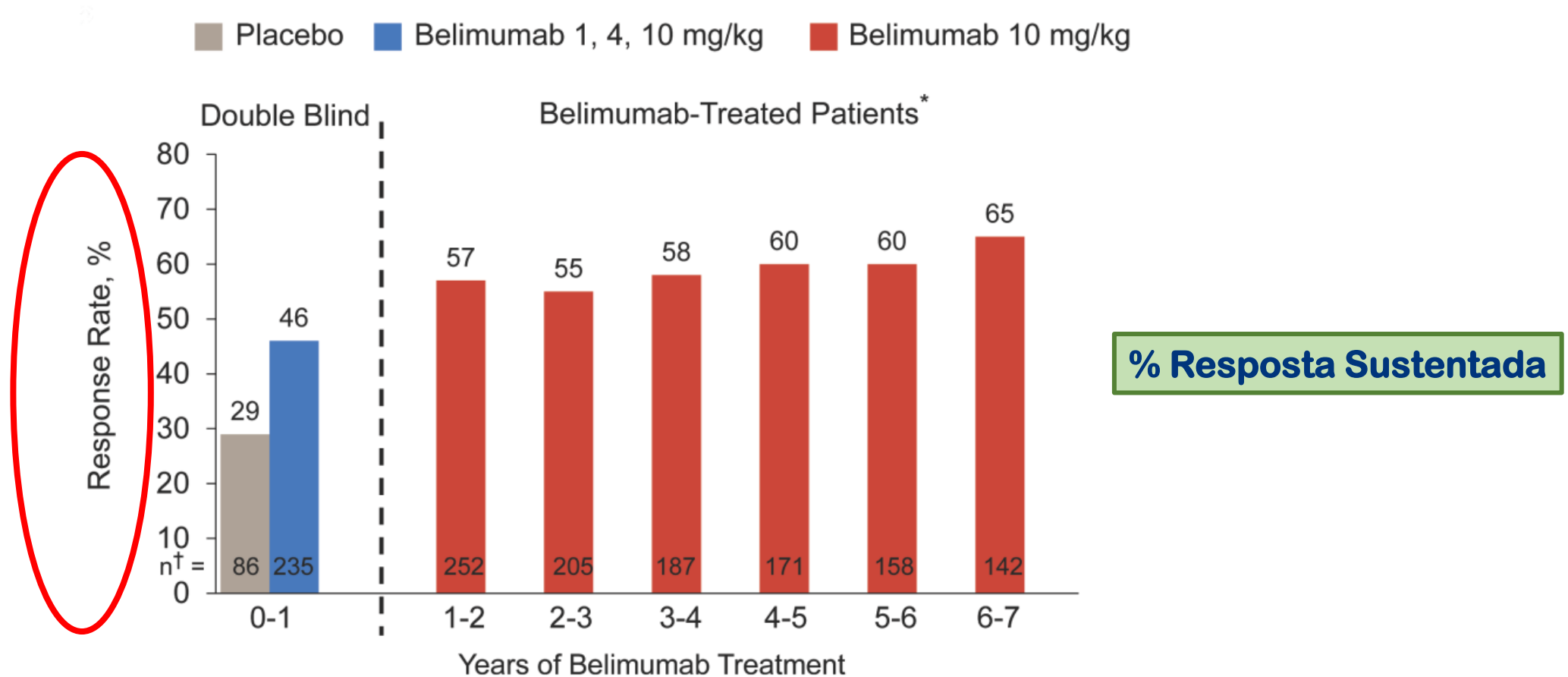
Dano no LES

1722 patients

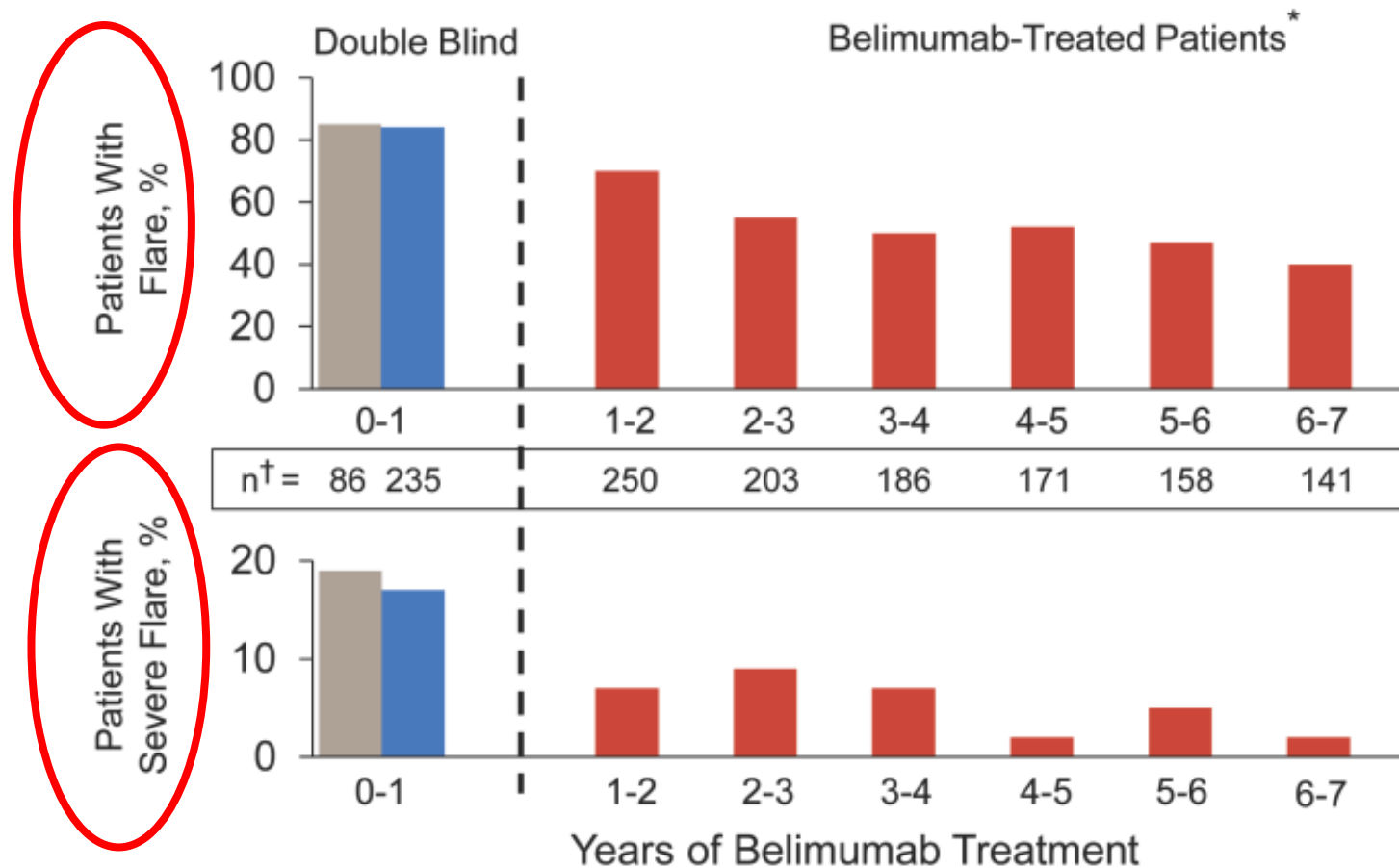
Variables	
	Previous damage
Droga →	Glucocorticoid
	Hypertension
	Age
Atividade →	SLEDAI-2K
Antimalarials: protection 0.63 (0.44-0.89)	

Fatores de risco modificáveis

Disease Control and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy Over 7 Years in Patients with Systemic Lupus Erythematosus



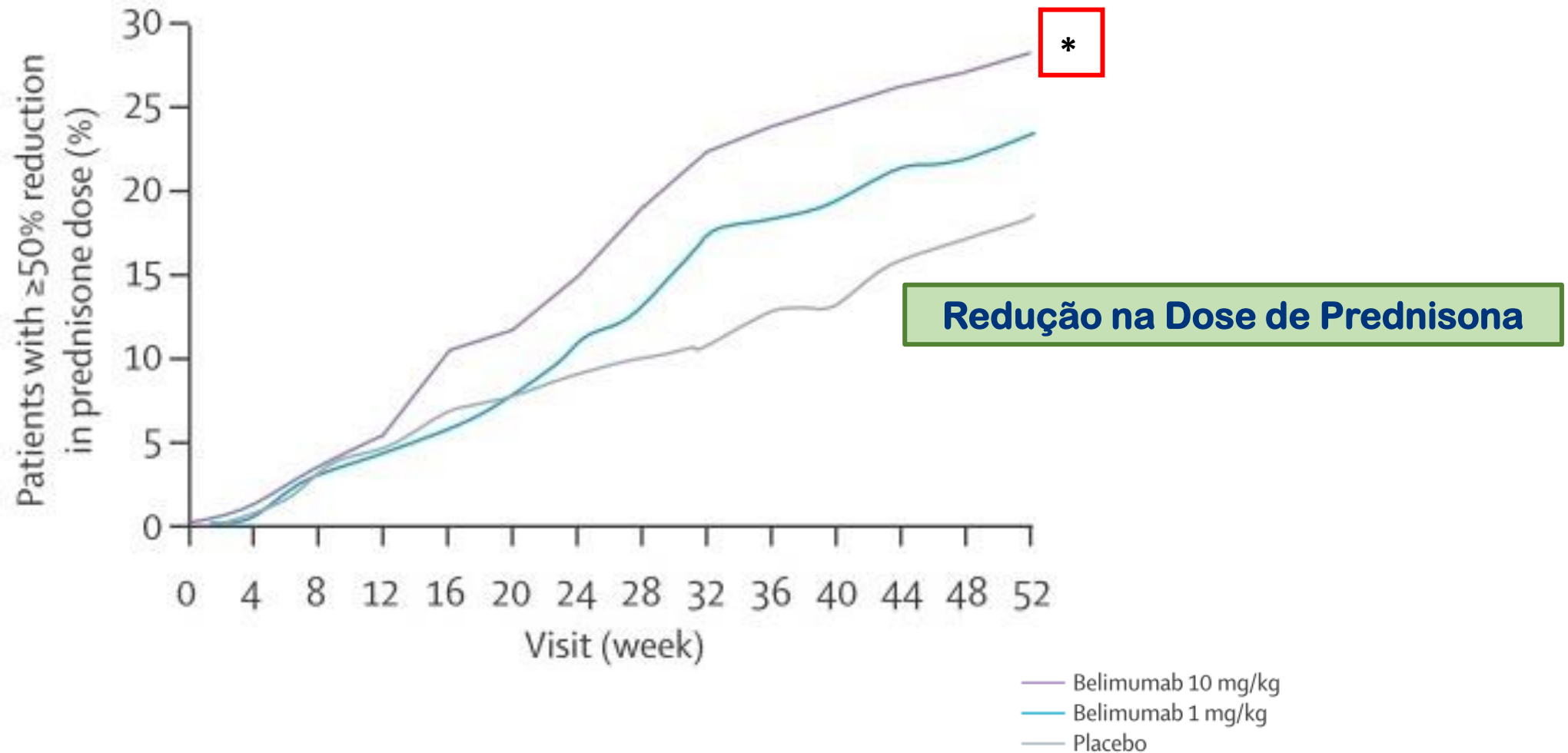
Disease Control and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy Over 7 Years in Patients with Systemic Lupus Erythematosus



Menos FLARES

Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

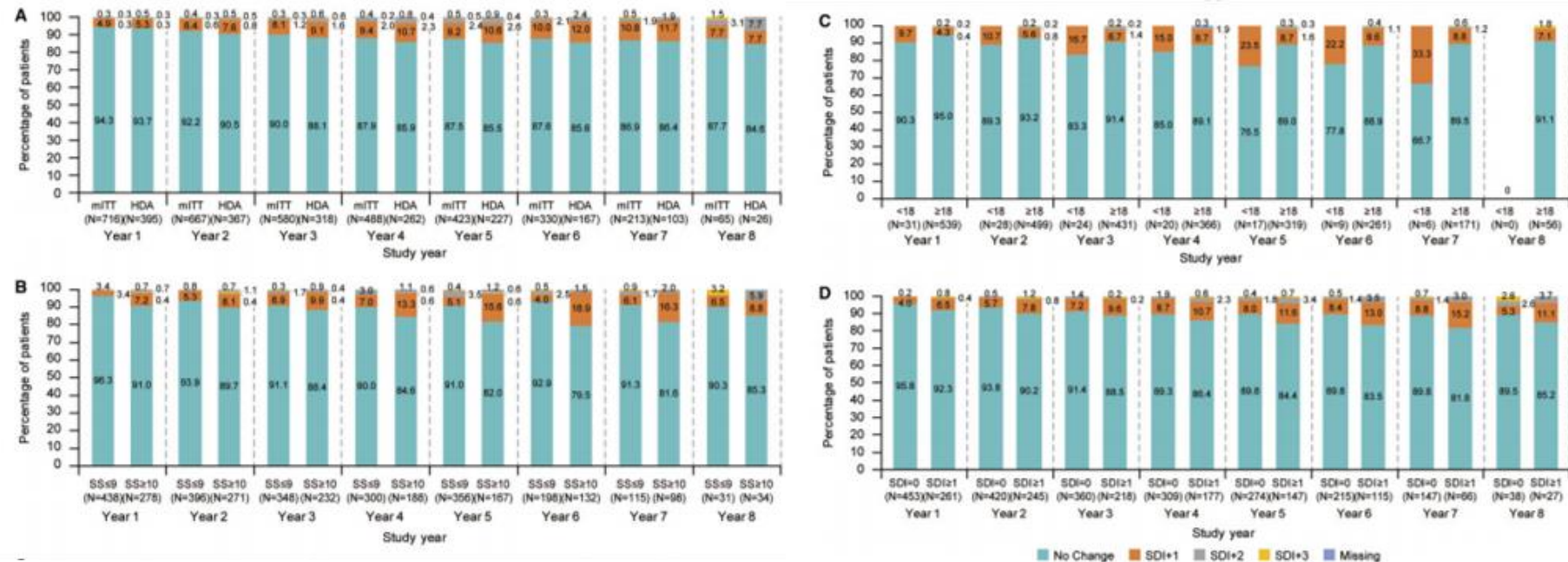
BLISS-52



Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a Phase III study extension

Progressão de dano mínima em 8 anos

Fig. 3 Percentage of patients with SDI changes at week 48 of each study year



Comparative analysis of long-term organ damage in patients with systemic lupus erythematosus using belimumab versus standard therapy: a post hoc longitudinal study

Comparado ao Tratamento Padrão
(Toronto Lupus Cohort)

Belimumab: menor aumento no dano em 5 anos

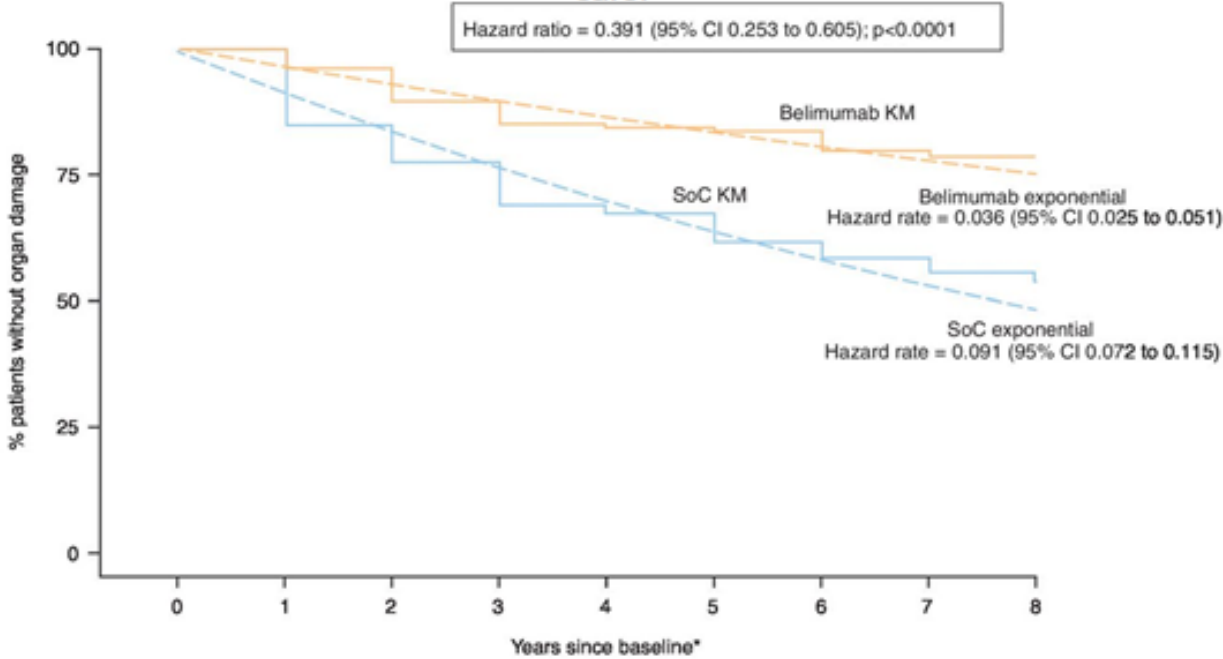
	Belimumab plus standard therapy	Standard therapy	P-value
5-year SDI score change (95% CI) (n=181)*	0.265 (0.180 to 0.350)	0.718 (0.548 to 0.889)	
Difference (95% CI)	-0.453 (-0.646 to 0.260)		<0.001
Rate of organ damage progression (n=323)*			
HR vs standard therapy (95% CI)	0.397 (0.275 to 0.572)	-	<0.001
Intercept hazard rate (95% CI)	-	0.078 (0.064 to 0.096)	<0.001
Annual probability of progression†	3.1%	7.5%	-
Magnitude of year-on-year organ damage progression (n=323)*			
≥1-point SDI increase events, n (%)	41 (12.7)	87 (26.9)	-
≥2-point SDI increase events, n (%)	2 (0.6)	26 (8.0)	-
Proportion of ≥2-point SDI increase events/≥1-point SDI increase events, n/n (%)	2/41 (4.9)	26/87 (29.9)	-

*n values presented are equal for each cohort.
†The annual probability of SDI progression was derived using the hazard rate estimates from the proportional-hazards exponential regression model.
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; SDI, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index.

60% menor chance de progredir o dano (SDI)

Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis

Difference in time to organ damage progression in patients with ≥1 year of follow-up.*Years are 48 weeks in length.KM, Kaplan-Meier; SLE, systemic lupus erythematosus; SoC, standard of care.



Comparado ao
Tratamento Padrão
(Toronto Lupus Cohort)

Total number of patients at risk at each time point

Belimumab	179	166	137	121	112	88	65	31	0
SoC	179	135	111	83	71	57	44	30	28

Murray B Urowitz et al. Ann Rheum Dis 2019;78:372-379



Early Disease and Low Baseline Damage as Predictors of Response to Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus in a Real-Life Setting

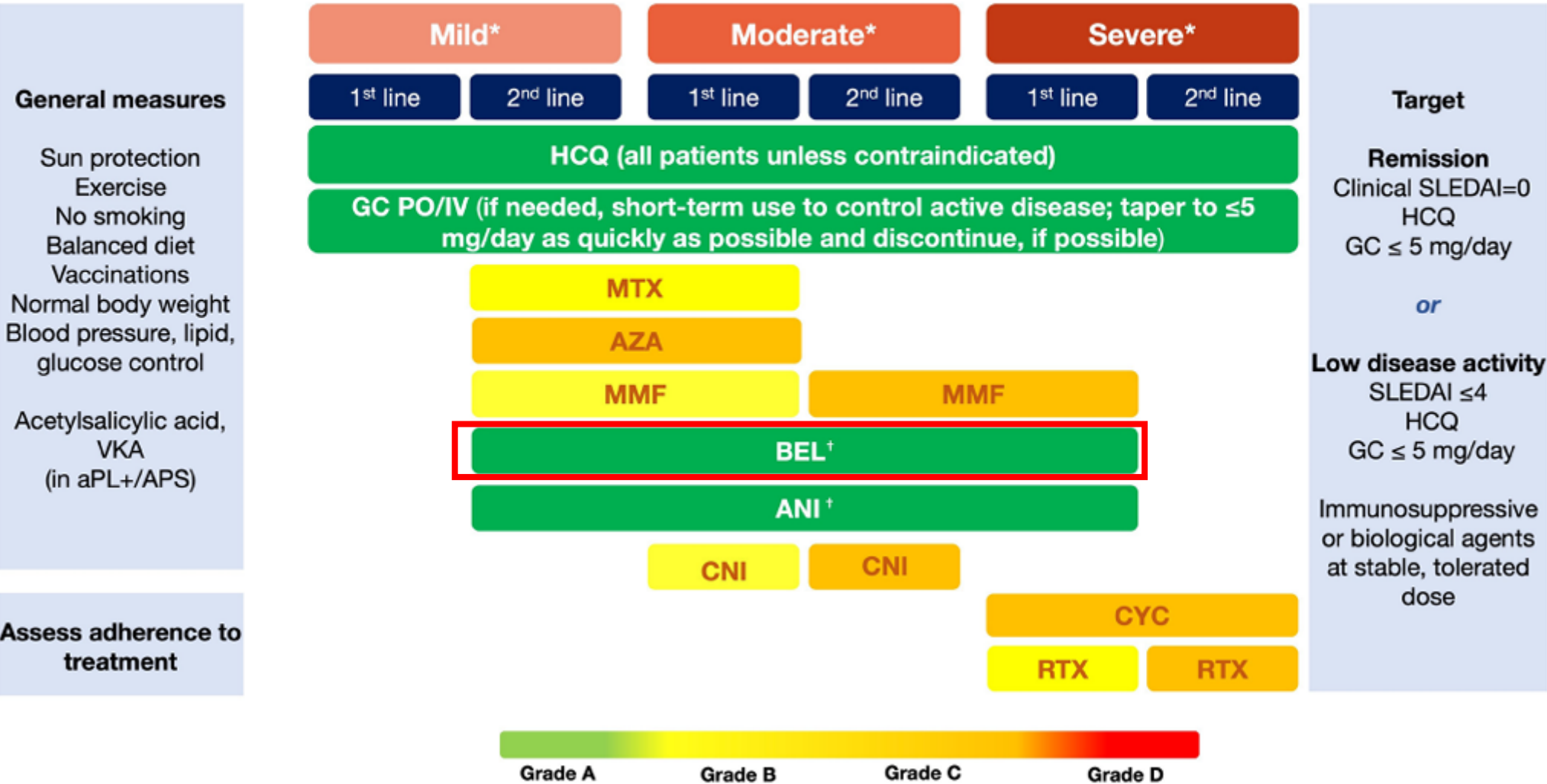
Supplementary Table 2. Clinical and serologic disease activity variables in 466 patients with active SLE treated with belimumab.

	N pts*	Baseline	12 months	24 months	36 months	48 months	p
No. of pts at each timepoint		466	320	182	98	45	
SLEDAI-2K	466	9.28 ±3.75	4.88±2.90	4.29±2.97	3.58±2.42	3.20±2.64	<0.001
Prednisone daily dose (mg/day)	466	10.61±8.61	5.28±4.67	3.84±3.79	3.50±4.40	3.55±4.61	<0.001
Fatigue (VAS 0-10)	197	5.21±2.99	3.31±2.59	2.84±2.66	2.33±2.73	2.42±2.95	<0.001
Anti-dsDNA (ELISA; KIU/L)	196	91 (33.3-296.0)	44.9 (16.6-100)	39.2 (6.1-107)	18.3 (0-84.25)	0 (0-11)	0.015
Anti-dsDNA (Farr; UI/mL)	56	25.6 (9.0-81.8)	27 (9.9-75.8)	12 (7.8-29)	10 (1.5-18.38)	15 (6.8-28)	0.007
C3 (mg/dL)	466	73.40±21.99	83.03±22.23	83.0±21.94	83.94±22.99	94.19±23.52	<0.001
C4 (mg/dL)	466	12.03±8.47	16.52±13.29	16.81±9.02	18.25±15.08	17.78±7.84	<0.001
24-h proteinuria (g/die)#	90	1.37±1.09	0.49±0.51	0.50±0.55	0.28±0.41	0.32±0.47	0.006
DAS-28 score#	293	4.13±1.07	2.45±1.15	2.01±1.13	1.72±1.14	1.65±1.35	<0.001
CLASI activity score#	177	4 (2-7.5)	0 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-1.5)	0 (0-0.5)	<0.001

Belimumab:
Potencial poupador de corticoide
Redução de Flares
Alta taxa de remissão/ baixa atividade de doença

Recommendation

Treatment of Non-Renal Systemic Lupus Erythematosus



Experiência HCFMUSP

- 94 pacientes em uso de Belimumabe por LES não renal

Pacientes	N = 94
Idade (anos)	41 ± 11
Sexo feminino	90 (95,7%)
Tempo de LES (anos)	15 ± 9
Tempo de LES início BELI	12 ± 8
Indicação	
Corticodependência	86 (91,5%)
Atividade cutânea	46 (49%)
Atividade articular	38 (40%)
Tempo de uso de BELI	3,67 ± 2

Experiência HCFMUSP

- 94 pacientes em uso de Belimumabe por LES não renal

	Início BELI	Atual	p
SLEDAI	4 (0 – 10)	0 (0 – 7)	<0,001
Prednisona (mg/dia)	15 (0 – 60)	0 (0 – 40)	<0,001
Pred ≤ 5mg/dia	18 (19%)	67 (71%)	<0,001
Pred ≤ 7,5mg/dia	26 (28%)	74 (79%)	<0,001
Sem Prednisona	2 (2%)	47 (50%)	<0,001



luciana.seguro@hc.fm.usp.br

Metamorfoses, de Eduardo Kobra
Prédio dos Ambulatórios HCFMUSP

Belimumabe para o tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico

COSAÚDE – 25 de junho 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

Proposta de Diretriz de Utilização – DUT

Sugere-se que a DUT para tratamento Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) contemple a inclusão do belimumabe (Benlysta®) conforme descrito abaixo:

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).

✓ Sem definição de alta atividade da doença

Bula de belimumabe

Adultos

LES

O esquema posológico recomendável é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas. Deve ser considerada a **descontinuação** do tratamento com Benlysta® quando não houver melhora no controle da doença após 6 meses de tratamento.

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com LES ativo e que estejam em uso de terapia padrão.
I - Intervenção	Belimumabe (Benlysta®) por via intravenosa (IV - 10 mg/kg/dose) no tratamento adjuvante à terapia padrão.
C - Comparação	Placebo + terapia padrão ou somente terapia padrão.
O - Desfechos	Taxa de resposta; atividade de doença, dano ao órgão, sintoma de fadiga, tempo até o primeiro <i>flare</i> / exacerbação; redução de corticoide; qualidade de vida relacionada à saúde e desfechos de segurança.
Delineamento de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. LES: lúpus eritematoso sistêmico; IV: intravenosa.

Pergunta: Belimumabe (Benlysta®) por via intravenosa (IV) é eficaz e seguro no tratamento adjuvante de pacientes adultos (≥ 18 anos) com LES ativo e que estejam em uso de terapia padrão?

✓ 5 ECRs
✓ 4 RSMA

Panorama de evidências – ensaios clínicos

Estudo	Desenho de estudo	População	Desfecho primário
BLISS-52	ECR fase III, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes adultos com LES ativo	SRI
BLISS-76	ECR fase III, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes adultos com LES ativo	SRI
BEL113750	ECR fase III/IV, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes adultos com LES ativo – população asiática (Japão, Coreia do Sul e China)	SRI
BASE	ECR fase IV, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes adultos com LES ativo	Segurança
EMBRACE	ECR fase III/IV, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes adultos com LES ativo – população autodeclarada afrodescendente	SRI

Panorama de evidências – revisões sistemáticas

Estudo	Desenho de estudo	Desfechos	Intervenção e comparadores	Situação
Kandala, 2013	Revisão sistemática com meta-análise	SRI, SELENA-SLEDAI, BICLA, PGA e segurança	Belimumabe vs PBO ou terapia padrão	Excluído – revisão desatualizada
Wei, 2016	Revisão sistemática com meta-análise	SRI e segurança	Belimumabe vs PBO ou terapia padrão	Excluído – revisão desatualizada
Shamliyan, 2017	Revisão sistemática com meta-análise	SRI, SELENA-SLEDAI, segurança	Belimumabe vs PBO ou terapia padrão	Excluído – revisão desatualizada
Yoshijima, 2024	Revisão sistemática com meta-análise	SLEDAI, BICLA, PGA e segurança	Belimumabe vs PBO	Incluído

Furie et al. 2011 – BLISS-76

- Ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
- 76 semanas
- N de pacientes – belimumabe 10 mg/kg IV: 273 pacientes; placebo: 275 pacientes
- Desfechos primários: SRI na semana 52
- Desfechos secundários: SRI na semana 76, SELENA-SLEDAI na semana 52, PGA na semana 24, qualidade de vida (componente físico do SF-36) e segurança

Furie et al. 2011 – BLISS-76 – desfecho de eficácia

Desfechos	Belimumabe 10 mg/kg (n=273)	Placebo (n=275)	p-valor
Taxa de resposta SRI na semana 52	118 (43,2)	92 (33,5)	< 0,05
Taxa de resposta SRI na semana 76	105 (38,5)	89 (32,4)	0,11
Redução $\geq 25\%$ na dose de prednisona e $\leq 7,5$ mg/dia de prednisona entre as semanas 40 e 52	21/120 (17,5)	16/126 (12,7)	Sem diferença estatisticamente significativa
Redução $\geq 25\%$ na dose de prednisona e $\leq 7,5$ mg/dia de prednisona entre as semanas 64 e 76	29/120 (24,2)	22/126 (17,5)	Sem diferença estatisticamente significativa
Variação média no SF-36 – componente físico – semana 76	+3,95	+3,37	Sem tratamento estatístico

Resposta SRI sem diferença significativa entre os grupos em 76 semanas (6 anos de seguimento)

Table 3. Treatment-emergent AEs and pregnancy outcomes during 76 weeks of study*

	Placebo (n = 275)	Belimumab 1 mg/kg (n = 271)	Belimumab 10 mg/kg (n = 273)
Treatment-emergent AEs			
≥1	253 (92.0)	253 (93.4)	253 (92.7)
≥1 serious	54 (19.6)	63 (23.2)	61 (22.3)
≥1 severe	52 (18.9)	51 (18.8)	54 (19.8)
Discontinuations due to AEs	23 (8.4)	18 (6.6)	23 (8.4)
Deaths	0	2 (0.7)	1 (0.4)
Malignant neoplasms			
All	1 (0.4)	4 (1.5)	2 (0.7)
Solid organ†	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
Nonmelanoma skin‡	0	1 (0.4)	1 (0.4)

✓ Similaridade entre a frequência de eventos adversos graves e descontinuação entre os grupos avaliados

Outros ECR de belimumabe

Estudo	Desenho de estudo	População	Resultado do desfecho primário
BEL113750	ECR fase III/IV, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes adultos com LES ativo – população asiática (Japão, Coreia do Sul e China)	OR: 1,99 (IC 95%: 1,40 a 2,82); p-valor < 0,0001
EMBRACE	ECR fase III/IV, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes adultos com LES ativo – população autodeclarada afrodescendente	OR: 1,40 (IC 95%: 0,93 a 2,11) p-valor = 0,1068

Outros ECR de belimumabe – Estudo BASE - segurança

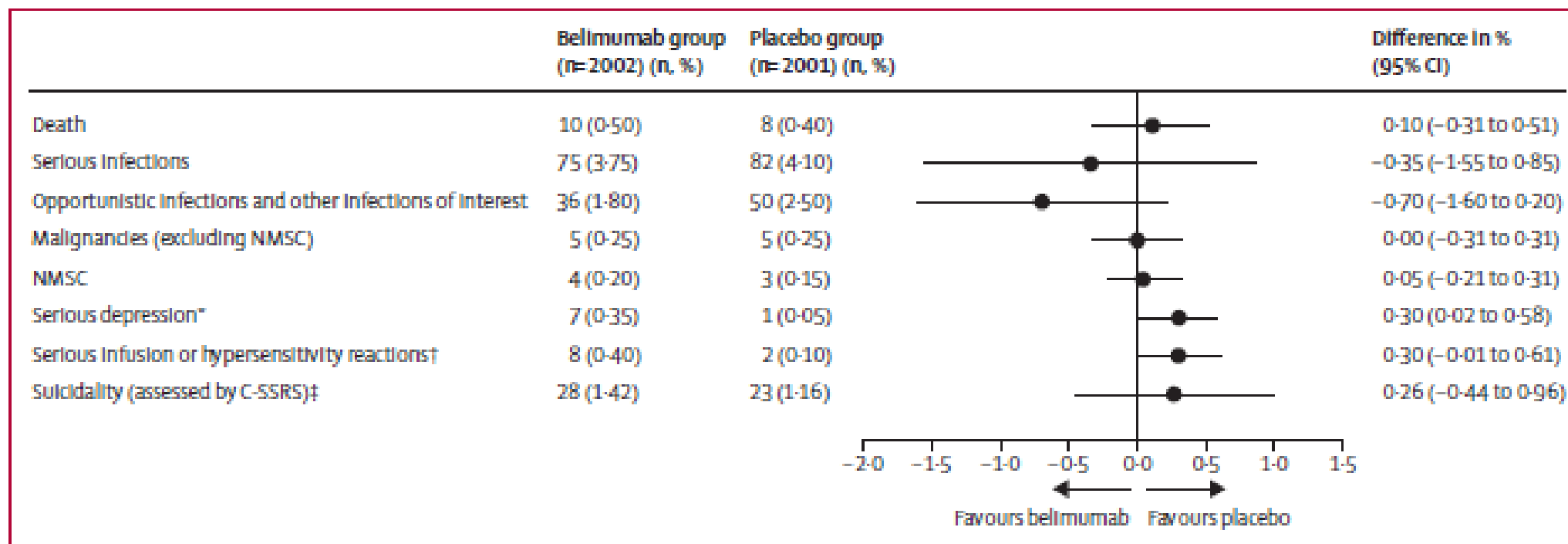


Figure 2: On-treatment deaths and protocol-defined AEsIs

For the as-treated population, the on-treatment period was defined as the period between first dose and last dose, plus 28 days (or death). AEsI= adverse event of special interest. C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale. MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities. NMSC=non-melanoma skin cancer. *Depression serious adverse events (including serious mood disorders and anxiety) per customised MedDRA queries (MedDRA version 21.1). †Per anaphylactic reaction broad search customised MedDRA queries (MedDRA version 21.1), occurring on or within 3 days of infusion date. ‡Treatment-emergent suicidal ideation or behaviour. Patients must have at least one on-treatment C-SSRS and a pre-treatment C-SSRS assessment: 1972 did in the belimumab group vs 1986 in the placebo group.

Desfecho	Belimumabe vs placebo - Risk Ratio (IC 95%)
Redução de ≥ 4 pontos no escore SLEDAI	1,28 (1,14 a 1,40)
Ausência de piora no escore BILAG	1,10 (1,03 a 1,17)
Ausência de piora no escore PGA	1,12 (1,05 a 1,20)

- Análise agrupada do resultado dos estudos BLISS-52, BLISS-76, BEL113750 e EMBRACE
- Analisa individualmente os componentes do SRI

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

- **Tipo de análise:** custo-utilidade
- **Modelo:** Markov
- **Fontes:** Estudos BLISS-52 e BLISS-76
- **População-alvo:** Pacientes adultos (≥ 18 anos) com LES e alto grau de atividade da doença apesar do uso da tratamento padrão
- **Intervenção:** Belimumabe IV + terapia padrão
- **Comparador:** Terapia padrão.
- **Efetividade:** AVAQ – anos de vida ganhos ajustados por qualidade
- **Horizonte temporal:** *lifetime*.

INCERTEZAS

Custo-utilidade

- Os dados QVRS utilizados no estudo foram provenientes dos estudos US LTE (BEL112233) e do TLC (Toronto Lupus Cohort), dois **estudos observacionais que não foram incluídos no PTC**, e não dos ECR BLISS-52 e BLISS-76, que tiveram como desfecho QVRS
- Parâmetro de descontinuação do tratamento com belimumabe não contemplado na DUT proposta.
Critério de ausência de resposta não está claro.

Descontinuação ao tratamento

Apenas a descontinuação do belimumabe foi considerada na avaliação econômica, desta forma pacientes que não respondem ao tratamento em seis meses, descontinuaram o uso de belimumabe e continuam utilizando o tratamento padrão.

Custo-utilidade: resultado

Tabela 23. Resultados da análise de custo-utilidade incremental.

Desfecho	Belimumabe	Tratamento padrão	Incremental
Custo Total	R\$762.193,00	R\$557.039,19	R\$205.153,82
Tratamento medicamentoso	R\$371.908,63	R\$0,00	R\$371.908,63
Acompanhamento	R\$ 38.330,15	R\$ 35.853,18	R\$ 2.246,96
<i>Flares</i>	R\$ 351.954,22	R\$ 521.186,00	-R\$ 169.231,78
AVAQ	8,1844	7,5655	0,6189
RCUI por AVAQ	-	-	R\$331.469,54

AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental

Fonte: Elaboração própria.

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

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)

Tabela 2. Estimativa epidemiológica: População prevalente em 2022.

Dado epidemiológico	Valor	2022	
População Brasileira (≥ 18 anos) (9)	41.566.159	-	-
Prevalência de LES (4)	98 a cada 100.000 habitantes	40.735	-
Incidência de LES (5)	8,70 a cada 100.000 habitantes	-	3.616
Proporção de pacientes com LES, excluindo os casos de lúpus ativo grave no sistema nervoso central (6)	89,00%	36.254	3.218
Proporção de pacientes Anti-DNA positivo e baixo complemento (C3 ou C4) (7)	52,02%	18.859	1.674
Proporção de pacientes com doença ativa (SELENA-SLEDAI ≥ 10) (7)	65,50%	12.353	1.097525
Proporção de pacientes com LES, excluindo os casos de nefrite lúpica classes III e IV (±V) (6,8)	57,46%	7.098	630

Prevalência considerada no RAC de anifrolumabe de 147 pacientes a cada 100.000 habitantes

Critério não com SELENA-SLEDAI ≥ 10 não consta na DUT proposta

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)

Tabela 4. Estimativa epidemiológica: Projeção de pacientes elegíveis de 2025 a 2029.

Dado	2025	2026	2027	2028	2029
Residente (\geq 18 anos)	41.928.560	42.281.976	42.628.773	42.961.039	43.294.094
Prevalente	6.848	7.233	7.622	8.015	8.411
Incidente	636	641	646	651	656
Mortes	251	251	253	255	258
Pacientes elegíveis	7.483	7.874	8.269	8.667	9.068

Fonte: Elaboração própria.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- *Market share* **subestimado** – de 10% a 30%

Tabela 6. Participação de mercado.

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário referência					
Belimumabe + Tratamento padrão	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Tratamento padrão	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Cenário projetado					
Belimumabe + Tratamento padrão	10,00%	15,00%	20,00%	25,00%	30,00%
Tratamento padrão	90,00%	85,00%	80,00%	75,00%	70,00%

Fonte: Elaboração própria.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: recálculo

Ao considerar um *market share* de **40% a 60%**, do primeiro ao quinto ano:

Análise de Impacto Orçamentário			
Ano	Cenário referência	Cenário Projetado	Incremental
2025	R\$0	R\$234.856.952	R\$234.856.952
2026	R\$0	R\$278.000.570	R\$278.000.570
2027	R\$0	R\$324.375.512	R\$324.375.512
2028	R\$0	R\$373.995.533	R\$373.995.533
2029	R\$0	R\$426.875.944	R\$426.875.944
Total	R\$0	R\$1.638.104.511	R\$1.638.104.511

AGÊNCIAS DE ATS

- **CADTH** – reprovado (2011) – apresentação de belimumabe IV; reprovado (2019) – apresentação de belimumabe SC
- **NICE** – aprovado (2023) após re-submissão mediante redução de preço e ajustes na população
- **PBAC** – reprovado (2019) – apresentação de belimumabe SC; reprovado (2020) – apresentação de belimumabe SC;
- **IQWIG** – reprovado (2012); aprovado (2020) para crianças e adolescentes com LES
- **CONITEC** – reprovado – apresentação de belimumabe IV, pacientes após falha terapêutica (2023); reprovado (2018)

CONCLUSÕES

Considerando...

- Ausência de diferença estatisticamente significativa entre grupos no desfecho principal no maior seguimento registrado (76 semanas)
- Ausência de estudos de longo prazo recentes sobre a tecnologia com grupo comparador
- Dados utilizados no estudo de avaliação econômica não provenientes dos ensaios clínicos BLISS-52 e BLISS-76
- RCUI elevada – **R\$ 331 mil/QALY**
- Impacto orçamentário incremental subestimado, ao ajustar market share pode chegar a R\$ 1,6 bilhões em cinco anos

Recomendação, no momento, de **NÃO INCORPORAÇÃO** da tecnologia na Saúde Suplementar.



FenaSaúde

Federação Nacional
de 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/c/FenaSaúdeCanal)



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

UAT 163

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

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

41ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

25/06/2025

- **Protocolo:** 2025.2.00025
- **Proponente:** GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
- **Nº UAT:** 163
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** BELIMUMABE (Anticorpo monoclonal IgG1λ totalmente humano)
- **Indicação de uso:** 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
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Inexistem outros imunobiológicos no Rol para essa indicação. O tratamento atual consiste, em regra, em medicamentos orais, sem cobertura obrigatória pelos planos de saúde.

O 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?

P (população)	Pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade da doença apesar do uso de terapia padrão
I (intervenção)	Belimumabe + terapia padrão
C (comparadores)	Placebo + terapia padrão (espera-se que a terapia padrão seja antimaláricos, imunossupressor e/ou corticosteroide)
O (desfecho)	<u>Primários</u> : Atividade da doença; Danos aos órgãos e Eventos adversos graves <u>Secundários</u> : Qualidade de vida, Taxa de resposta, Redução na dose de corticosteróides e Quaisquer eventos adversos
T (tipos de estudos)	Ensaio clínico randomizado (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)

- ❑ O **PROPONENTE** relata a inclusão de 9 (nove) publicações:
 - 4 (quatro) revisões sistemáticas (RSs) e 5 (cinco) ensaios clínicos randomizados (ECRs).

- ❑ Os **PARECERISTAS** incluíram os 5 (cinco) ECRs considerados pelo Proponente (**BLISS-76, EMBRACE, BLISS-52, BASE, Zhang, et al., 2018**). Adicionalmente, o **ECR de Wallace et al., 2009**.
 - Não incluíram as RSs, pois estavam desatualizadas em relação a alguns ECRs apresentados, ou continham estudos de avaliação de belimumabe em administração subcutânea, ou ainda incluíam pacientes com doença leve e moderada, entre outros critérios não contemplados na PICOS do RAC.
 - **Todos** os ECRs incluídos consistem em estudos **multicêntricos, duplo cegos, que avaliaram a eficácia e a segurança do belimumabe em comparação ao placebo**, associados (AMBOS) à terapia padrão, em pacientes com LES ativo apesar do tratamento.
 - **O estudo BLISS-76 foi o único que avaliou um período de seguimento estendido até 76 semanas**, os demais foram de até 52 semanas. As análises foram realizadas com os resultados dos seguimentos mais longos dos estudos.

Características dos estudos incluídos na análise dos Pareceristas:

Estudo/NCT	BLISS-76	EMBRACE	BLISS-52	BASE	NCT00071487	NCT01345253
Publicação (Autor, ano)	Furie et al., 2011	Ginzler, et al., 2022	Navarra et al., 2011	Sheikh, et al., 2021	Wallace et al., 2009	Zhang, et al., 2018
Desenho	ECR multicêntrico, fase III, duplo cego	ECR multicêntrico, fase III/IV, duplo cego	ECR multicêntrico, fase III, duplo cego	ECR multicêntrico, fase IV, duplo cego	ECR multicêntrico, fase I, duplo cego	ECR multicêntrico, fase III, duplo cego
População (n)	Adultos com LES*, com doença ativa (SELENA-SLEDAI≥6). Em todos os grupos, ≅90% dos pacientes com ANA (título ≥ 1:80), 64% com anti-dsDNA (≥30 IU/mL) e SELENA-SLEDAI médio de 9,5 a 9,8, (≅50% com SELENA-SLEDAI≥10) N=548 (atividade da dç, danos, tx resposta e QV) n=246 (red.corticoide) n=547 (EA)	Adultos, auto-declarados negros, com LES*, com doença ativa (SELENA-SLEDAI≥8). Em todos os grupos, ≅60% com anti-dsDNA (≥30 IU/mL) e SELENA-SLEDAI médio de 9,9 a 10,2 (≅50% com SELENA-SLEDAI≥10) N=447 (danos e tx resposta) n=279 (red.corticoide) n=496 (EA)	Adultos com LES*, com doença ativa (SELENA-SLEDAI≥6). Em todos os grupos, ≅93% dos pacientes com ANA (título ≥ 1:80), 73% com anti-dsDNA (≥30 IU/mL) e SELENA-SLEDAI médio de 9,7 a 10 (≅50% com SELENA-SLEDAI≥10) N=577 (atividade da dç, danos, tx resposta e EA) n=396 (red.corticoide) n=559 (QV)	Adultos com LES*, com doença ativa e ANA em título ≥1:80 ou anti-dsDNA ≥30 IU/mL. Em todos os grupos, ≅30% com anti-dsDNA alto ou baixo complemento e SELENA-SLEDAI médio de 7,8 a 7,9 (≅30% com SELENA-SLEDAI≥10) N=1.976 (red.corticoide)	Adultos com LES*, com doença ativa (SELENA-SLEDAI≥4). Em todos os grupos, ≅70% dos pacientes com ANA ≥1:80 ou anti-dsDNA positivo e SELENA-SLEDAI médio de 9,5. N=224 (atividade da dç, danos, red.corticoide e EA)	Adultos com LES*, com doença ativa (SELENA-SLEDAI≥8); e ANA positivos. Em todos os grupos, ≅100% com ANA (título ≥0,8), 80% com anti-dsDNA (≥30 IU/mL) e SELENA-SLEDAI médio de 9,8 a 10,2, sendo que 51% a 54% com SELENA-SLEDAI≥10 N=705 (atividade da dç, tx resposta e EA) n=536 (red.corticoide)

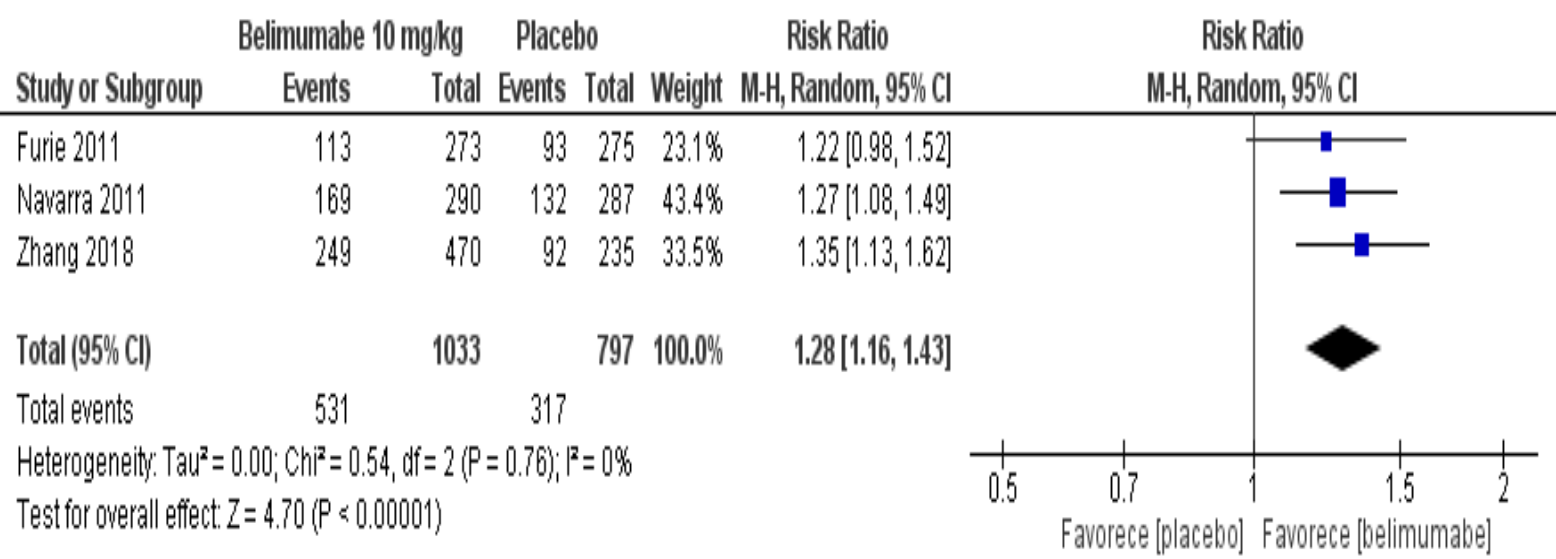
LES*: diagnóstico segundo critério do ACR (American College of Rheumatology)
ANA: anticorpos antinucleares e anti-dsDNA: anticorpo anti-DNA de dupla hélice

Características dos estudos incluídos na análise dos Pareceristas:

Estudo/NCT	BLISS-76	EMBRACE	BLISS-52	BASE	NCT00071487	NCT01345253
Intervenção	Belimumabe EV (dias 0, 14, e 28, e após a cada 28 dias até 72 sem) + tratamento padrão	Belimumabe EV (dias 0, 14, e 28, e após a cada 28 dias até 48 sem) + tratamento padrão	Belimumabe EV (dias 0, 14, e 28, e após a cada 28 dias até 48 sem) + tratamento padrão	Belimumabe EV (dias 0, 14, e 28, e após a cada 28 dias até 48 sem) + tratamento padrão	Belimumabe EV (dias 0, 14, e 28, e após a cada 28 dias até 52 sem) + tratamento padrão	Belimumabe EV (dias 0, 14, e 28, e após a cada 28 dias até 48 sem) + tratamento padrão
Comparador	Placebo EV (administrado igual intervenção) + tratamento padrão	Placebo EV (administrado igual intervenção) + tratamento padrão	Placebo EV (administrado igual intervenção) + tratamento padrão	Placebo EV (administrado igual intervenção) + tratamento padrão	Placebo EV (administrado igual intervenção) + tratamento padrão	Placebo EV (administrado igual intervenção) + tratamento padrão
Desfechos (Primários) e time point de avaliação	<p>Tx de resposta na sem 52 (SRI4)</p> <p><i>Time point:</i> avaliado a cada 4 sem exceto nas sems 56 e 64</p>	<p>Tx de resposta na sem 52 (SRI4-SLEDAI-2K)</p> <p><i>Time point:</i> avaliado na sem 52</p>	<p>Tx de resposta na sem 52 (SRI4)</p> <p><i>Time point:</i> avaliado a cada 4 sem exceto nas sems 56 e 64</p>	<p>i) Tx de mortalidade por qualquer causa na sem 52</p> <p>ii) EA de especial interesse na sem 52</p> <p>iii) % de pac. com redução média da dose de prednisona em pelo menos 25% ou cuja dose era ≤7,5 mg/dia nas sem 40 a 52</p> <p><i>Time point:</i> avaliado na sem 52</p>	<p>i) Atividade da doença: Diferença percentual no SELENA SLEDAI entre o <i>baseline</i> e a sem 24</p> <p>ii) Tempo até o 1º flare (SLE Flare Index - SFI) nas primeiras 24 sem</p> <p><i>Time point:</i> avaliado a cada 4 sems nas primeiras 24 sems, e depois nas sems 32, 40, 48 e 52</p>	<p>i) Tx de resposta (SRI4) na sem 52</p> <p>ii) Quaisquer EA</p> <p>iii) EA graves, sérios e de especial interesse</p> <p><i>Time point:</i> avaliado na sem 52</p>
Financiamento	Human Genome Sciences/ GlaxoSmithKline	Human Genome Sciences/ GlaxoSmithKline	Human Genome Sciences/ GlaxoSmithKline	Human Genome Sciences/ GlaxoSmithKline	Human Genome Sciences Inc./ GSK Clinical Trials, GlaxoSmithKline	Human Genome Sciences/ GlaxoSmithKline

- ❖ Para os desfechos '**atividade da doença**', '**danos aos órgãos**', '**taxa de resposta**', '**redução na dose de corticoides**', '**eventos adversos graves**' e '**qualquer evento adverso**', com os dados publicados nos ECRs de pacientes que apresentaram o desfecho e os números de eventos ocorridos, **os PARECERISTAS calcularam metanálises**, nas quais foram estimados **o risco relativo e o IC de 95% para cada estimativa obtida**.
- ❖ Para o desfecho '**qualidade de vida**', os ECRs incluídos forneceram os dados de mudança média no *escore* em relação ao *baseline* e erro padrão (as estimativas de erro padrão foram transformadas em desvio padrão pelos PARECERISTAS). Dessa forma, **os PARECERISTAS calcularam meta-análises**, nas quais foram estimadas **as diferenças de médias entre os tratamentos e o IC de 95% para cada estimativa obtida**.
- ❖ Alguns resultados foram reportados com outras ferramentas e não foi possível agregá-los em meta-análises.

Figura 4: Uso de belimumabe na atividade da doença
(diminuição de ≥ 4 pontos na escala SELENA-SLEDAI em relação ao *baseline*)

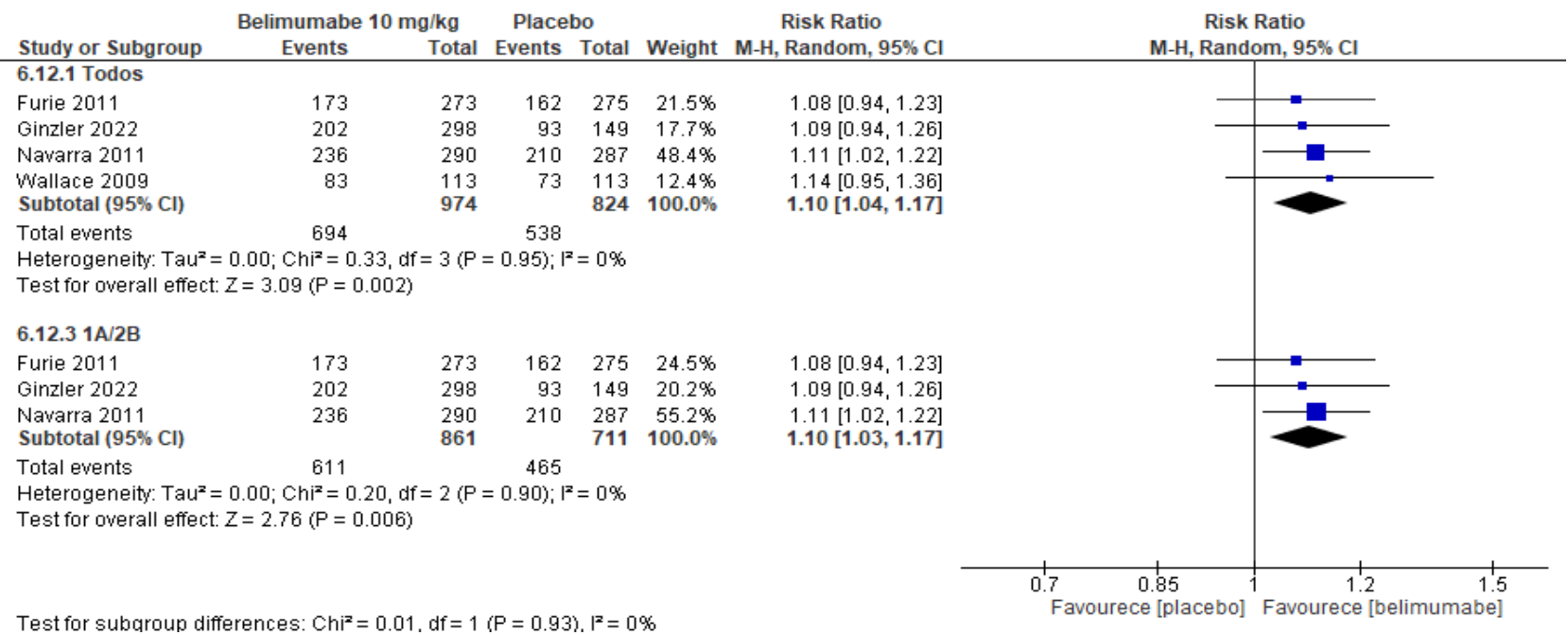


Belimumabe aumenta em 28% a proporção de pacientes que apresentam redução da atividade da doença (RR = 1,28; IC 95% 1,16 a 1,43), quando comparado ao placebo, **no período de 52 a 76 semanas.**

Esse intervalo de confiança é compatível com um aumento que pode variar de 16% a 43%.

➤ O estudo BLISS-76 (Furie et al. 2011) foi o único que apresentou dados de 76 semanas de seguimento.

Figura 5: Uso de belimumabe na incidência de danos aos órgãos
(pacientes sem novos *flares* 1A, 1B ou 2B de acordo com a escala BILAG)



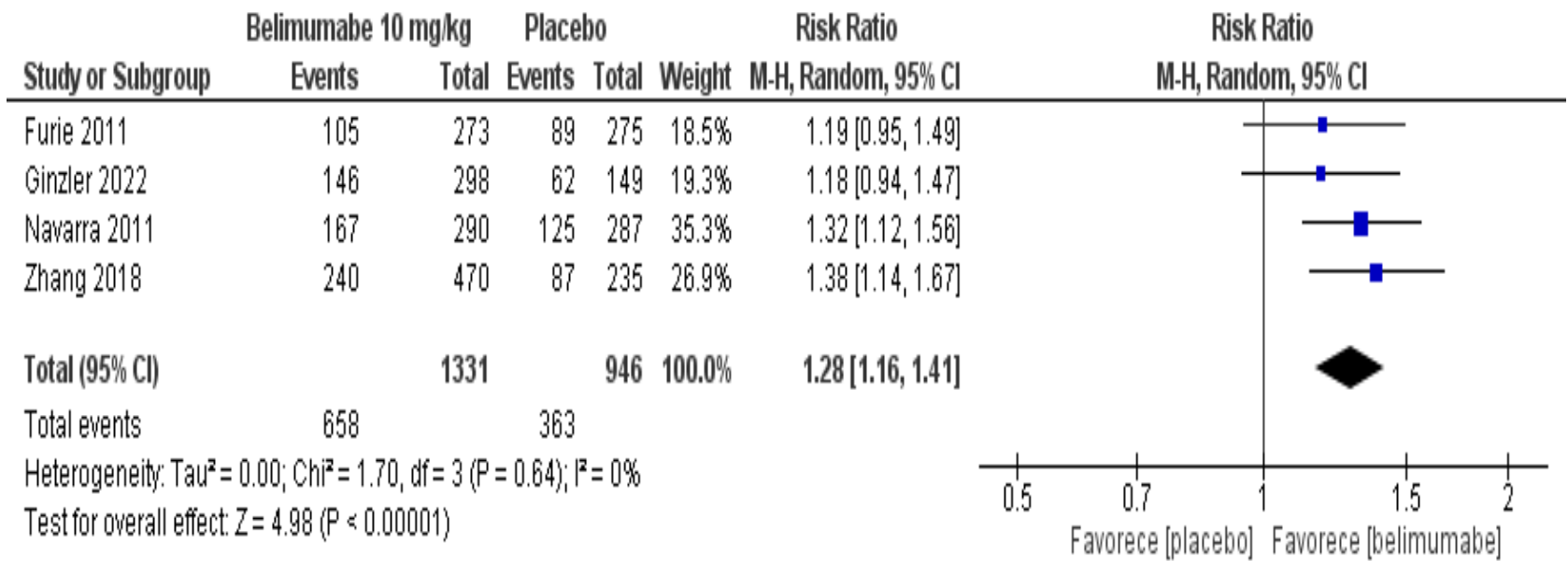
Belimumabe aumenta em 10% a proporção de pacientes sem danos aos órgãos (RR = 1,10; IC 95% 1,04 a 1,17) quando comparado ao placebo.

Esse intervalo de confiança é compatível com um aumento de 4% a 17% na proporção de pacientes sem danos aos órgãos.

- **Furie et al., 2011, Ginzler et al., 2022 e Navarra et al., 2011:** novos flares 1A ou 2B conforme escala BILAG em relação ao baseline.
- **Wallace et al., 2009:** novos flares 1A ou 1B conforme escala BILAG em relação ao baseline.

Figura 6: Uso de belimumabe na taxa de resposta conforme o SRI4

(redução ≥ 4 pontos na escala SELENA-SLEDAI, nenhum novo *flare* BILAG A e não mais que um novo *flare* BILAG B, e sem piora (aumento <0,3) na avaliação global do médico – PGA)



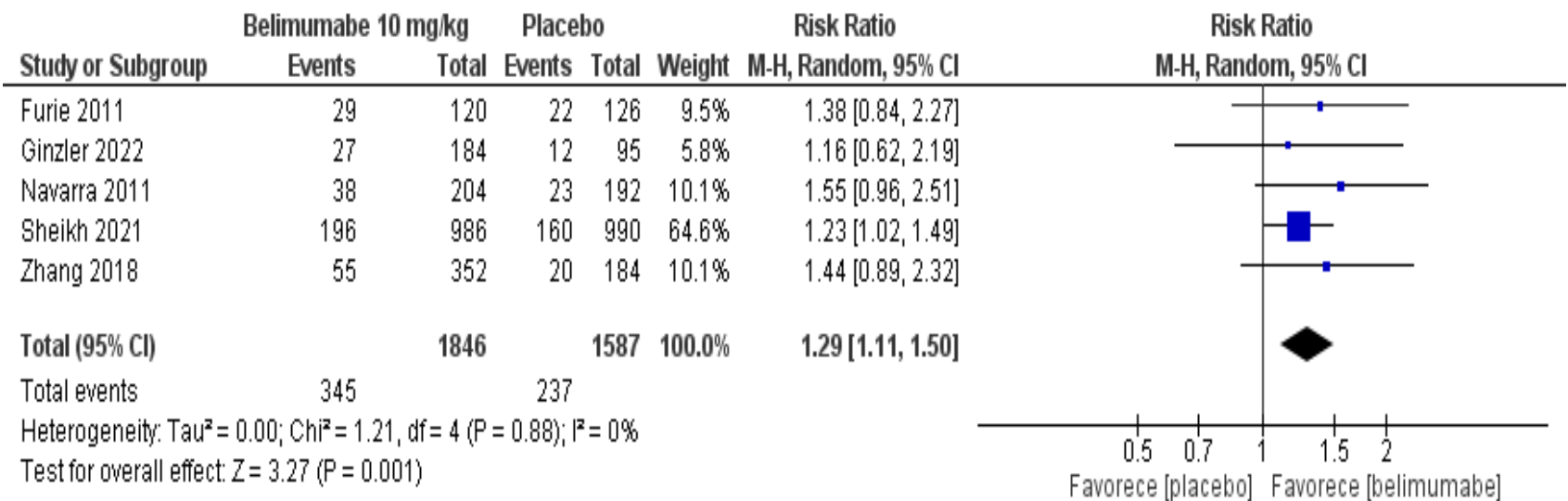
Belimumabe aumenta a taxa de resposta ao tratamento em 28% (RR = 1,28; IC 95% 1,16 a 1,41) quando comparado ao placebo.

Esse intervalo de confiança é compatível com um aumento de 16% a 41% na proporção de pacientes que responderam ao tratamento.

➤ O estudo BLISS-76 (Furie et al. 2011) foi o único que apresentou dados de 76 semanas de seguimento.

Figura 7: Uso de belimumabe na redução da dose de corticoides em pelo menos 25%

(redução na dose de prednisona (ou equivalente) 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)



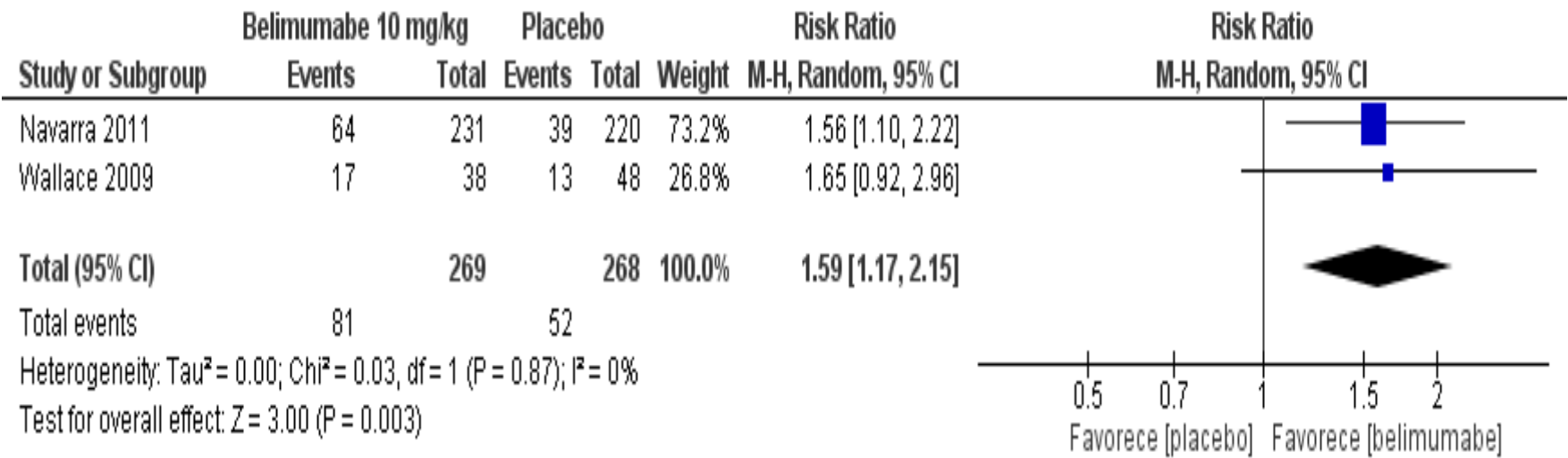
Belimumabe aumenta em 29% a proporção de pacientes com redução na dose de corticoides (RR = 1,29; IC 95% 1,11 a 1,50) quando comparado ao placebo.

Esse intervalo de confiança é compatível com um aumento de 11% a 50% na proporção de pacientes que reduziram a dose de corticoides.

➤ O estudo BLISS-76 (Furie et al. 2011) foi o único que apresentou dados de entre 64 e 76 semanas de seguimento, os demais estudos foram entre 40 e 52 semanas.

Figura 8: Uso de belimumabe na redução da dose de corticoides em pelo menos 50%

(redução na dose de prednisona (ou equivalente) 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)

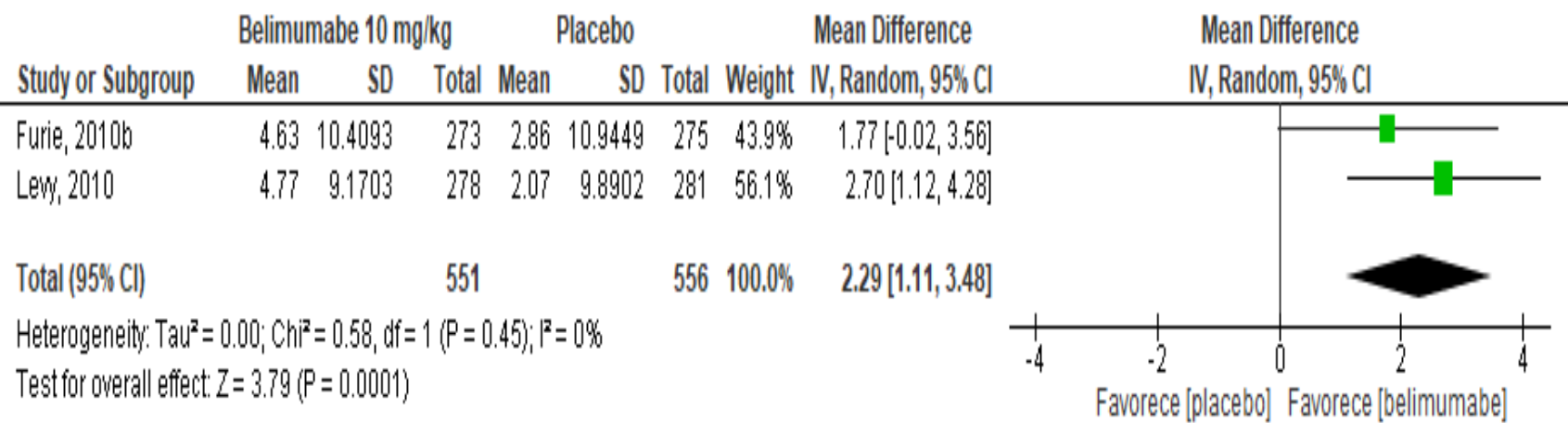


Belimumabe aumenta em 59% a proporção de pacientes com redução na dose de corticoides (RR = 1,59; IC 95% 1,17 a 2,15) quando comparado ao placebo.

Esse intervalo de confiança é compatível com um aumento de 17% a 2,15 vezes na proporção de pacientes que reduziram a dose de corticoides.

➤ O estudo BLISS-76 (Furie et al. 2011) foi o único que apresentou dados de entre 64 e 76 semanas de seguimento, os demais estudos foram entre 40 e 52 semanas.

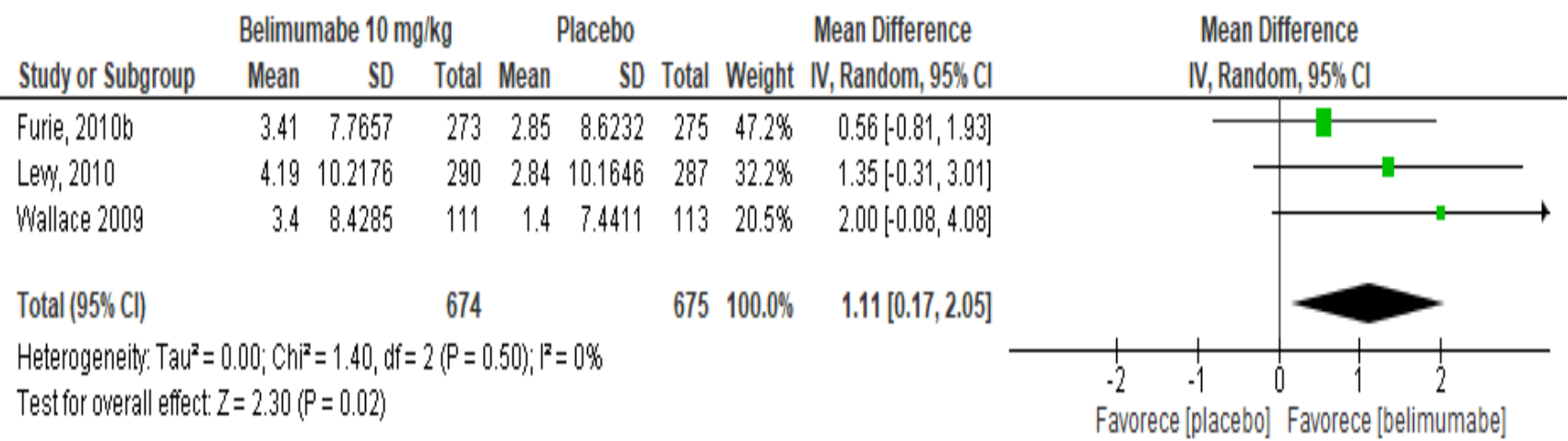
Figura 9: Uso de belimumabe na qualidade de vida (FACIT-Fatigue)
(escala com pontuação entre 0 a 52, quanto maior melhor)



Belimumabe proporciona um **aumento** na qualidade de vida (QV) *versus* placebo, em 52 semanas, **com uma diferença média de 2,29 pontos** em comparação ao *baseline*.

Esse intervalo de confiança é compatível com um **aumento de 1,11 a 3,48 pontos** na FACIT-Fatigue para QV.

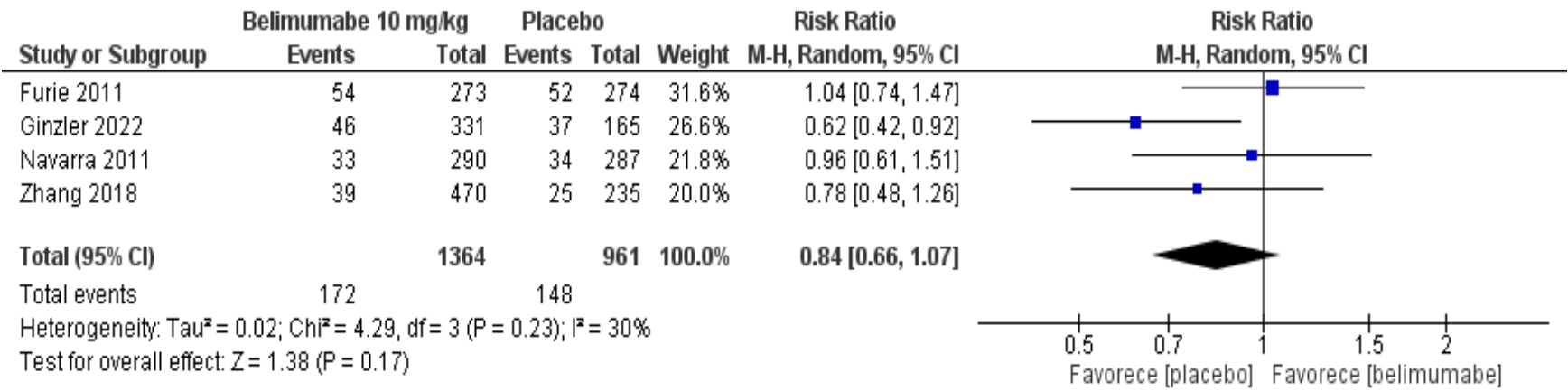
Figura 10: Uso de belimumabe na qualidade de vida (SF-36-PCS)
(escala com pontuação entre 0 a 100, quanto maior melhor)



Belimumabe proporciona um **aumento** na qualidade de vida (QV) *versus* placebo, em 52 semanas, **com uma diferença média de 1,11 pontos** em comparação ao *baseline*.

Esse intervalo de confiança é compatível com redução de 0,17 pontos a aumento de 2,05 pontos na SF-36-PCS para QV.

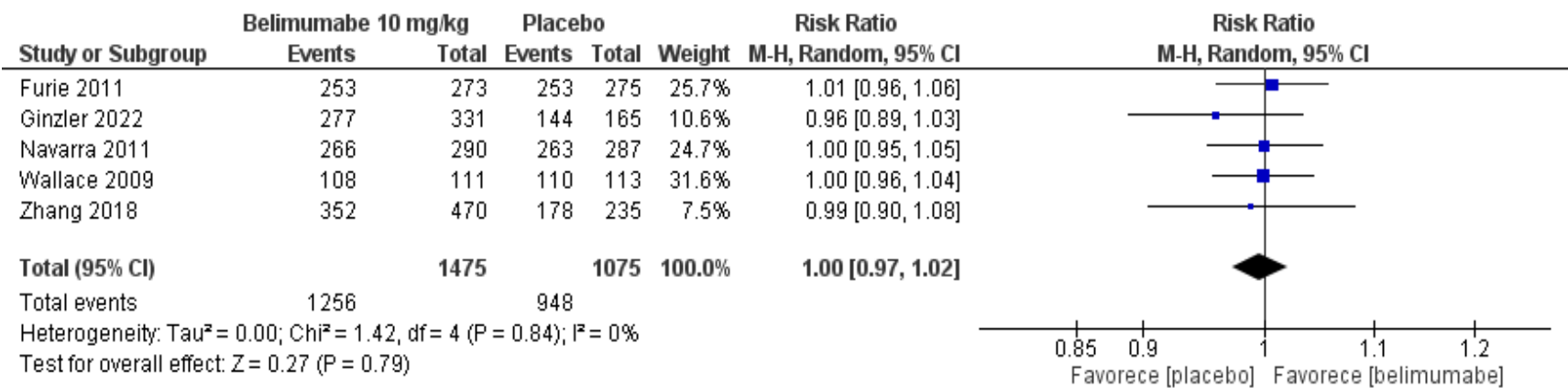
Figura 11: Uso de belimumabe na incidência de eventos adversos graves



Belimumabe apresenta **redução de 16%** na incidência de eventos adversos graves (RR = 0,84; IC 95% 0,66 a 1,07) quando comparado ao placebo.

Esse intervalo de confiança é compatível com redução de 34% a aumento de 7% na incidência de eventos adversos graves.

Figura 12: Uso de belimumabe na incidência de quaisquer eventos adversos



Nenhum efeito na incidência de qualquer evento adverso (RR = 1,00; IC 95% 0,97 a 1,02) com o uso de belimumabe ou placebo.

Esse intervalo de confiança é compatível com redução de 3% a aumento de 2% na incidência de qualquer evento adverso.

- ❖ O PROPONENTE utilizou a ferramenta RoB 2.0 para avaliação dos estudos incluídos.
 - Consideraram os ECRs com **baixo** risco de viés, pois não identificaram fatores que justificassem o rebaixamento da qualidade em qualquer um dos domínios avaliados.

- ❖ Os PARECERISTAS optaram por avaliar o risco de viés com a ferramenta RoB (versão 1):
 - Consideraram os estudos com **alto** risco de viés:
 - Os estudos foram penalizados principalmente por dados incompletos (devido à grande quantidade de perdas e à exclusão de pacientes das análises), relato seletivo e outros vieses (relacionado a desvios de protocolo relatados).
 - Um estudo (Wallace et al., 2009) apresentou **risco incerto** para viés de seleção, performance e detecção.

Certeza no conjunto final das evidências						
Belimumabe para pessoas com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade da doença						
População: Pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade da doença apesar do uso de terapia padrão						
Intervenção: belimumabe Comparação: placebo						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%)		Efeito relativo (95% CI)	No de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com placebo	Risco com belimumabe				
Atividade da doença (% pacientes com redução ≥ 4 pontos na escala SELENA-SLEDAI)	397 por 1.000	514 por 1.000 (531 para1033)	RR 1.28 (1.16 a 1.43)	1.830 (3 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderadaa	Belimumabe provavelmente aumenta a proporção de pacientes que reduzem a atividade da doença.
Danos aos órgãos (% pacientes sem novos flares BILAG 1A, 1B ou 2B)	675 por 1000	742 por 1.000 (695 para 783)	RR 1.10 (1.04 a 1.17)	1.796 (3 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderadaa	Belimumabe provavelmente aumenta a proporção de pacientes sem danos aos órgãos.
Taxa de resposta (SRI4)	494 por 1.000	633 por 1.000 (573 para 697)	RR 1.28 (1.16 a 1.41)	2.277 (4 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderadaa	Belimumabe provavelmente aumenta a taxa de resposta.
Redução na dose de corticoides (% pacientes com redução em 25% para dose ≤7,5 mg/dia)	187 por 1.000	241 por 1.000 (207 para 280)	RR 1.29 (1.11 a 1.50)	3.433 (5 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderadaa	Belimumabe provavelmente aumenta a proporção de pacientes que reduzem a dose de corticoides em 25% para dose ≤7,5 mg/dia.
Redução na dose de corticoides (% pacientes com redução em 50% para dose ≤7,5 mg/dia)	301 por 1.000	479 por 1.000 (352 para por 647)	RR 1.59 (1.17 a 2.15)	537 (2 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderadaa	Belimumabe provavelmente aumenta a proporção de pacientes que reduzem a dose de corticoides em 50% para dose ≤7,5 mg/dia.

CERTEZA NO CONJUNTO FINAL DAS EVIDÊNCIAS

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%)		Efeito relativo (95% CI)	No de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com placebo	Risco com belimumabe				
Qualidade de vida (FACIT-Fatigue [0 a 52, quanto maior melhor])	-	MD 2.29 maior (1.11 a 3.48 maior) mudança em relação a linha de base	-	1.107 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderadaa	Belimumabe provavelmente aumenta discretamente o escore de qualidade de vida quando avaliada pelo FACIT-Fatigue
Qualidade de vida (SF-36-PCS [0 a 100, quanto maior melhor])	-	MD 1.11 maior (0.17 menor a 2.05 maior) mudança em relação a linha de base	-	1.125 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderadaa,b	Belimumabe provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na qualidade de vida quando avaliada pelo SF-36-PCS
Eventos adversos graves	126 por 1.000	106 por 1.000 (83 para 135)	RR 0.84 (0.66 a 1.07)	2.325 (4 ECRs)	⊕○○○ Muito Baixa a,c	É incerto o efeito do belimumabe no risco de eventos adversos graves.
Quaisquer eventos adversos	852 por 1.000	852 por 1.000 (826 para 869)	RR 1.00 (0.97 a 1.02)	2.550 (5 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderadaa	Belimumabe provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na incidência de qualquer evento adverso. Taxas de eventos semelhantes entre os grupos.

Explicações:

a. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito, viés de relato seletivo e outros vieses (redução em um nível).

b. Imprecisão: o efeito pontual (MD = 1,11) está abaixo do limiar de mínima diferença clinicamente importante (MID = 2,5 pontos no PCS estabelecido pelo estudo Wallace 2009). O intervalo de confiança (IC95%: -0,17 a 2,05) inclui ausência de efeito e não alcança o MID nem no limite superior, não sendo penalizado.

c. Imprecisão: intervalo de confiança contempla efeito nulo e redução importante de eventos adversos graves (redução em dois níveis).

❑ **CDA** (Canadá), **CONITEC** (Brasil) e **PBS** (Austrália): **não recomendaram**.

- **CDA:** Benefício clínico incerto (*ensaios curtos, então o benefício a longo prazo é desconhecido*).
- **CONITEC:** Evidência fraca (*em virtude da perda da eficácia em 76 semanas e segurança de longo prazo*).
- **PBAC:** Benefício clínico limitado e a custo-efetividade superestimada.

❑ **NICE** (Inglaterra), **HAS** (França) e **SMC** (Escócia): **recomendaram** com condições e conforme acordo comercial.

- **NICE:** *Evidências de ensaios clínicos sugerem que, após um ano de tratamento, o belimumabe mais terapia padrão reduz a atividade da doença mais do que a terapia padrão sozinha. (...) O comitê levou em consideração a necessidade não atendida de tratamentos eficazes em pessoas com LES.* Com acordo comercial.
- **SMC:** *O comitê entendeu que o belimumabe, além da terapia padrão, melhorou modestamente o controle da doença em pacientes com LES em dois estudos de fase III.* Com acordo aprovado e preço de tabela equivalente ou inferior.
- **HAS:** tratamento de segunda linha, em combinação com tratamento padrão.

- ❑ Foram observadas limitações metodológicas, principalmente relacionadas ao **alto número de perdas dos estudos, exclusão de pacientes das análises, ausência de protocolos publicados antes do fim dos estudos e relatos de violação de protocolo.**
- ❑ Além disso, os resultados dos estudos BLISS-76, EMBRACE, BLISS-52, BASE e Zhang, et. al., 2018 apresentam limitações devido à dicotomização de desfechos contínuos (atividade da doença e redução na dose de corticoides).

Avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** custo-utilidade
- **Comparador:** tratamento padrão
- **Resultados:** R\$ 331,5 mil por AVAQ
- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:** os PARECERISTAS destacaram a 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.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **População-alvo:** média anual de 11.160 pacientes
- **Comparador:** tratamento padrão
- **Difusão:** Evolução de 40% a 80% em cinco anos – média anual de 6.702 pacientes tratados com a tecnologia
- **Impacto orçamentário incremental:**
 - R\$ 2,8 bilhões acumulados em 5 anos (média anual de R\$ 560,0 milhões).
- **Obs.:** Os PARECERITAS consideraram a análise do PROPONENTE é 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.

❑ Há evidências de certeza variando de muito baixa a moderada provenientes de seis ensaios clínicos randomizados que compararam o belimumabe ao placebo. Os principais achados foram:

- **Atividade da doença:** belimumabe provavelmente aumenta a proporção de pacientes que reduzem a atividade da doença em 28% (RR 1,28; IC 95% 1,16 a 1,43); com moderada certeza da evidência (limitações metodológicas).
- **Danos aos órgãos:** belimumabe provavelmente aumenta a proporção de pacientes sem danos aos órgãos em 10% (RR 1,10; IC 95% 1,04 a 1,17); com moderada certeza da evidência (limitações metodológicas).
- **Taxa de resposta:** belimumabe provavelmente aumenta a taxa de resposta em 28% (RR 1,28; IC 95% 1,16 a 1,41); com moderada certeza da evidência (limitações metodológicas).
- **Redução na dose de corticóides** para dose $\leq 7,5$ mg/dia, nas últimas 12 semanas, nos pacientes cuja dose era $>7,5$ mg/dia de prednisona (ou equivalente):
 - **Em pelo menos 25%:** belimumabe provavelmente aumenta a proporção de pacientes que reduzem a dose de corticoides em 29% (RR 1,29; IC 95% 1,11 a 1,50); com moderada certeza da evidência (limitações metodológicas).
 - **Em pelo menos 50%:** belimumabe provavelmente aumenta a proporção de pacientes que reduzem a dose de corticoides em 59% (RR 1,59; IC 95% 1,17 a 2,15); com moderada certeza da evidência (limitações metodológicas).

- **Qualidade de vida (QV):**

- **FACIT-Fatigue:** provavelmente aumenta discretamente o escore de QV (DM 2,29; IC 95% 1,11 a 3,48); com moderada certeza da evidência (limitações metodológicas).
- **SF-36-PCS:** provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na QV (DM 1,11; IC 95% 0,17 a 2,05); com moderada certeza da evidência (limitações metodológicas).

- **Eventos adversos (EA):**

- **EA 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); com certeza da evidência muito baixa (limitações metodológicas e imprecisão).
- **Quaisquer EA:** parece não haver diferença no risco de quaisquer eventos adversos entre os dois grupos (RR 1,00; IC 95% 0,97 a 1,02); com moderada certeza da evidência (limitações metodológicas).

❑ 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.



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



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



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



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



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



**41ª Reunião Técnica da “Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde
Suplementar – COSAÚDE” 25/06/2025**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANA LÚCIA SILVA MARÇAL PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
3	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
4	ANTONIO PAZIN FILHO	CNI
5	ANTONIO PAZIN FILHO	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA (CNI)
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	BRUCE KANO	ELI LILLY
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
10	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE/SINAMGE
12	CÉLIA MAZZA DE SOUZA	CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA (CFP)
13	CÉLIA MAZZA DE SOUZA	CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CRISTIANE SEDLMAYER DE SANTI	ELI LILLY DO BRASIL
16	CRISTINA NOBUKO ONO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
17	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - NUCLEO DE DEFESA DO CONSUMIDOR DA DEFENSORIA PUBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
18	DANIELLE OLIVEIRA DA SILVA	GSK
19	EDGARD TORRES DOS REIS NETO	UNIFESP / EPM
20	FABIANO VARELA	MTE

21	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
22	FERNANDO CÉSAR DE PAULA	CMB
23	FERNANDO KOWACS	ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA
24	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
25	FLAVIA TANAKA	ANS
26	FRANCINNE MACHADO RIBEIRO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA; HUPE-UERJ
27	GECIELY MUNARETTO	COFFITO
28	GRACCHO BOGEA DE MELO E ALVIM NETO	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS (FBH)
29	GUSTAVO DE PAIVA COSTA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
30	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
31	IRENE RODRIGUES DA SILVA	CENTRAL ÚNICA DOS TRABALHADORES
32	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
33	JANAINA CARDOSO NUNES MARINHO	UNIMED DO BRASIL
34	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
35	JÚLIA GONÇALVES ARAÚJO ASSIS	BIORED BRASIL
36	LEONARDO SOARES	ANS
37	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
38	LUIZ RICARDO TRINDADE BACELLAR	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
39	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAUDE
40	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
41	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
42	MARCELO FERNANDES DE QUEIROZ	CNC
43	MARCIO NATTAN PORTES SOUZA	HCFMUSP, HIAE
44	MARCO AURÉLIO TAVARES AZEVEDO	GARCE - GRUPO DE APOIO AOS PACIENTES REUMÁTICOS DO CEARÁ
45	MARTA SUNDFELD	ANS

46	MÍRIAN CARVALHO LOPES	ANS
47	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
48	NATHALIE DAVID ALVES	GSK
49	RENATA RUBACK GUEDES PEREIRA DOS SANTOS	PROCONSBASIL (PROCON CARIOCA)
50	RICARDO DOS SANTOS SIMÕES	UNIMED DO BRASIL
51	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/BH
52	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CNC
53	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
54	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
55	WALACE DIAS FREITAS	MDS