

AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

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

Em suporte ao formulário de pedido de incorporação do medicamento belimumabe (Benlysta®) submetido pela GLAXOSMITHKLINE BRASIL Ltda, para apreciação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Rio de Janeiro

Março de 2025

Avaliação Econômica em Saúde

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

ÓRGÃO FINANCIADOR: GLAXOSMITHKLINE BRASIL

CNPJ: 33.247.743/0001-10

AUTORES: Enzo Asano¹

REVISORES: Danielle Silva² e Graziela Bernardino³

¹ Engenheiro, Consultor de Health Economics na Origin Health;

² Farmacêutica, Gerente de HEOR na GSK;

³ Farmacêutica, Diretora de HEOR na GSK.

SUMÁRIO

Resumo executivo	5
Lista de siglas e abreviações.....	6
Lista de tabelas.....	9
Lista de figuras	11
1 CONTEXTO.....	12
1.1 Objetivo	12
1.2 Identificação da proposta.....	12
2 MÉTODOS E PARÂMETROS DO MODELO.....	13
2.1 População-alvo.....	13
2.2 Horizonte temporal.....	14
2.3 Perspectiva	14
2.4 Intervenção e Comparadores.....	14
2.5 Taxa de desconto	14
2.6 Desfechos considerados.....	15
2.7 Modelo econômico	15
2.8 Dados de eficácia.....	18
2.8.1 Característica basais.....	18
2.8.2 Desfechos clínicos em 1 ano	20
2.8.3 Desfechos clínicos após 1 ano.....	20
2.8.4 Probabilidades de transições	26
2.9 Dados de custo e uso de recursos.....	32
2.9.1 Custo de tratamento	32
2.9.2 Custo de acompanhamento	34
2.9.3 Custo de manejo de exacerbações (<i>flares</i>)	35
2.10 Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)	35
2.11 Resultados	36
2.12 Análise de sensibilidade	37
2.12.1 Análise de sensibilidade determinística.....	37

2.12.2	Análise de sensibilidade probabilística	40
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
	APÊNDICE 1. PARÂMETROS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA	45
	APÊNDICE 2. PARÂMETROS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.....	48

RESUMO EXECUTIVO

OBJETIVO: Determinar a relação de custo-utilidade da incorporação de belimumabe IV (Benlysta®) para uso associado ao tratamento padrão (adjuvante) em pacientes adultos (≥ 18 anos) com com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar do uso de tratamento padrão, sob a perspectiva da Saúde Suplementar. Este relatório compõe o pedido de incorporação do medicamento belimumabe (Benlysta®) submetido pela GLAXOSMITHKLINE BRASIL Ltda, para apreciação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

INTERVENÇÃO: Benlysta® (belimumabe) por via intravenosa (IV) (120 mg ou 400 mg) em associação ao tratamento padrão.

POPULAÇÃO-ALVO: 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.

COMPARADOR: Tratamento padrão (corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou imunossupressores).

RESULTADO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA: Na análise de custo-efetividade na perspectiva do sistema de saúde suplementar (SSS), o uso de belimumabe associado ao tratamento padrão apresentou um maior custo com maior efetividade, com aumento de 0,62 anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) e necessidade de um investimento adicional de aproximadamente R\$ 205 mil, o que gerou uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 331.469,54 por AVAQ. Tanto a análise de sensibilidade determinística quanto a probabilística demonstraram a robustez do modelo, minimizando assim as possíveis incertezas inerentes às análises econômicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: A análise econômica resultou em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 331.469 por AVAQ. A adição de belimumabe IV (Benlysta®) à terapia padrão representa uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento de pacientes com LES com alta atividade de doença, de acordo com os achados das evidências científicas e traz benefícios importantes a este grupo de pacientes quando comparado ao tratamento padrão isolado, cobrindo uma necessidade médica atualmente não atendida no âmbito da saúde suplementar.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
AIO	Análise de impacto orçamentário
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
aPL	Antifosfolípídios
AST	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
BILAG	<i>British Isles lupus assessment group index</i>
BlyS	Estimulador de linfócitos B
C3	Componente 3 do Sistema Complemento
C4	Componente 4 do Sistema Complemento
CLASI	<i>Cutaneous Lupus Erythematosus Area and Severity</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CV	<i>Cardiovascular</i>
DAS-28	<i>Disease Activity Score-28 joints</i>
DVC	Dano cardiovascular
DP	Desvio padrão
dsDNA	Fita dupla de DNA
EA	Evento adverso
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Erro padrão
EQ-5D	<i>Euroqol 5 dimension</i>
EQU	Exame qualitativo de urina
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue scale</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>

IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade
Ig	Imunoglobulina
ITT	Intenção de tratar
IV	Intravenosa
JBI	<i>Jonna Briggs Institute critical appraisal tools</i>
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
mcSLEDAI-2K	Soma dos descritores mucocutâneos do <i>Systemic Lupus Erythematosus disease activity index</i>
mITT	Intenção de tratar modificada
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço Fábrica
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de Custo-efetividade Incremental
RCUI	Razão de Custo-utilidade Incremental
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0
RR	Risco relativo
SC	Subcutânea
SDI	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index</i>
SELENA-SLEDAI	<i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment'</i> modification of SLEDAI
SF-36	<i>Short Form-36 Health Survey</i>
SF-36 MSC	Componente mental do <i>Short Form-36 Health Survey</i>
SF-36 PSC	Componente físico do <i>Short Form-36 Health Survey</i>
SF-6D	Índice de saúde formulário curto de 6 dimensões, em inglês original, Short-Form Six-Dimension Health Index
SFI	<i>SELENA-SLEDAI Flare Index</i> modificado
SIH/DATASUS	Sistema de Informação Hospitalar do SUS
SLEDAI-2k	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus disease activity index</i>
SLEQOL	<i>Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>

SLICC/ACR	<i>Colaboração Clínica Internacional de Lúpus Sistêmico / Faculdade Americana de Reumatologia, em inglês original , Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology</i>
SMA	<i>SLEDAI médio ajustado, em inglês, adjusted mean SLEDAI</i>
SNC	Sistema nervoso central
SRI	<i>SLE Responder Index</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TFA	Tempo de falha acelerado
TNF	Fator de necrose tumoral
USD	Dólar americano
UTI	Unidade de terapia intensiva
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumo das características do modelo.	13
Tabela 2. Características basais do modelo.	18
Tabela 3. Distribuição basal de pacientes por escore SDI e presença de dano cardiovascular. .	19
Tabela 4. Desfechos clínicos no final do ano 1.....	20
Tabela 5. Modelo <i>SLEDAI</i> Médio Ajustado (SMA).....	22
Tabela 6. Modelo de dose diária de corticosteroides.....	23
Tabela 7. Modelo de número de <i>flares</i> leve/moderados por ciclo anual.....	24
Tabela 8. Modelo de número de <i>flares</i> severos por ciclo anual.	25
Tabela 9. Modelo de regressão logística.....	26
Tabela 10. Aumento no escore SDI por ano.....	27
Tabela 11. Modelo de regressão exponencial de tempo até a ocorrência do primeiro aumento do escore SDI.....	28
Tabela 12. Probabilidade anual da ocorrência de aumento no escore SDI.	28
Tabela 13. Probabilidade de transição de mudança no escore SDI.	29
Tabela 14. Modelo de regressão exponencial de tempo até a ocorrência de dano cardiovascular.	29
Tabela 15. Probabilidade de transição de a ocorrência de dano cardiovascular.....	30
Tabela 16. Probabilidade anual de descontinuação para o segundo ao quinto ano.	31
Tabela 17. Probabilidade anual de descontinuação para após o 5 ano.....	31
Tabela 18. Aumento de risco da mortalidade.....	32
Tabela 19. Custo anual de tratamento com belimumabe.	33
Tabela 20. Custo anual de acompanhamento.	34
Tabela 21. Custo por exacerbação (<i>flare</i>).	35

Tabela 22. Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).	36
Tabela 23. Resultados da análise de custo-utilidade incremental.....	37
Tabela 24. Parâmetros de maior influência na análise de sensibilidade univariada.	39
Tabela 25. Resumo da análise de sensibilidade probabilística.	41
Tabela 26. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada.	45
Tabela 27. Parâmetros da análise de sensibilidade probabilística.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do modelo de custo-efetividade.	16
Figura 2. Estrutura de Markov do modelo de custo-efetividade.	17
Figura 3. Diagrama de Tornado.	38
Figura 4. Plano de custo-utilidade incremental.	41

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo

Esta análise tem como objetivo descrever o estudo de custo-utilidade de belimumabe (Benlysta®) intravenoso (IV) em associação ao tratamento padrão em pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) ativo que apresentam alto grau de atividade da doença mesmo em uso do tratamento padrão, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS).

1.2 Identificação da proposta

Esta avaliação econômica é parte do pedido de incorporação do medicamento belimumabe (Benlysta®) submetido pela GLAXOSMITHKLINE BRASIL Ltda, para apreciação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

2 MÉTODOS E PARÂMETROS DO MODELO

Os principais parâmetros e características do modelo de avaliação econômica de custo-utilidade de belimumabe (Benlysta®) estão resumidos na Tabela 1. Cada tópico será discutido em detalhes em sua respectiva seção.

Tabela 1. Resumo das características do modelo.

Característica	Definição
Tipo de avaliação econômica	Custo-utilidade
Estrutura	Markov
Duração dos ciclos	1 ano
Horizonte temporal	Tempo de vida (<i>Lifetime</i> , considerando expectativa de vida de 75,5 anos, conforme IBGE) (1)
Taxa de desconto	5% para custos e para desfechos
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar (SSS)
População	Pacientes adultos (≥ 18 anos) 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.
Intervenção	Belimumabe IV (Benlysta®) + Terapia padrão
Comparador	Terapia padrão (corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais e/ou imunossupressores)
Custos Diretos (Reais, R\$)	<ul style="list-style-type: none">• Custo dos medicamentos• Custo da administração• Custo de acompanhamento clínico• Exacerbações (flares) leves/moderados• Exacerbações (flares) graves• Não foram considerados os custos com tratamento padrão.^a
Desfecho	<ul style="list-style-type: none">• Custo incremental• Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) ganhos• Razão de custo-utilidade incremental (RCUI)
Análise de Sensibilidade	Análise univariada para testar o impacto de parâmetros individuais; Análise de sensibilidade probabilística para avaliar a incerteza geral nos resultados do modelo.

^a Estes medicamentos não fazem parte do Rol de cobertura da ANS e portanto são adquiridos pelos pacientes com recurso próprio.

2.1 População-alvo

Pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com LES que apresentam alto grau de atividade da doença e que estejam em uso de tratamento padrão. O alto grau de atividade da doença foi definido pela presença de anti-DNA positivo, baixo complemento (C3 ou C4) e pontuação no escore SELENA-SLEDAI basal ≥ 10 . Apenas pacientes com nefrite lúpica ativa grave ou manifestação

grave do lúpus no sistema nervoso central (SNC) foram excluídos, conforme critério dos estudos clínicos pivotais descritos no Parecer Técnico Científico (PTC) / Revisão Sistemática (RS).

2.2 Horizonte temporal

Para a presente avaliação econômica, foi adotado um horizonte temporal *lifetime*. Os pacientes foram acompanhados até a idade máxima de 100 anos, totalizando aproximadamente 66 anos, considerando a idade basal média dos estudos BLISS-52 e BLISS-76, de 34,30 anos para a população com alto grau de atividade da doença, anti-DNA positivo, baixo complemento (C3 ou C4), escore SELENA-SLEDAI basal ≥ 10 . (2,3)

2.3 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SSS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados apenas os custos médicos diretos.

2.4 Intervenção e Comparadores

Nesta análise, o uso do belimumabe como terapia adjuvante, ou seja, terapia associada ao tratamento padrão, foi comparado ao tratamento padrão isolado. O tratamento padrão foi definido segundo o PCDT de LES, contemplando a utilização de corticoesteroides, antimaláricos, AINEs e imunossupressores. (4)

Apesar de considerar a eficácia do tratamento padrão, seus custos não foram incluídos na análise, uma vez que sob a perspectiva do SSS, os pacientes seriam os responsáveis pela aquisição destes medicamentos.

2.5 Taxa de desconto

Na análise foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (5)

2.6 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade utilizado na análise foi anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ). Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de aquisição e administração de medicamentos, acompanhamento e monitoramento do paciente com LES e custos com exacerbações do LES (*flares*), leve/moderado ou graves. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas através da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de efetividade (AVAQ) entre as diferentes estratégias de tratamento.

2.7 Modelo econômico

O tipo de análise selecionada foi a de custo-utilidade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e desfechos de saúde, traduzidos em AVAQ, envolvidos no manejo de pacientes adultos com LES e alto grau de atividade da doença, mesmo em uso de tratamento padrão. O modelo foi desenvolvido no Microsoft Excel 365 versão 2205.

A lesão irreversível ou sequela aos órgãos decorrente da LES foi medido pelo escore SDI (Índice de dano do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology* (SLICC/ACR), em inglês, *Damage Index SLICC/ACR*) e a atividade da doença foi medida pelo escore SELENA-SLEDAI (*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA) modification to the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*). O modelo utiliza o escore SMA, SLEDAI médio ajustado como a média de SLEDAI no ano anterior para estimar a ocorrência de *flares*, dose de corticosteroide e mortalidade. As equações preditivas foram desenvolvidas com base em análise post-hoc de belimumabe no estudo de uso a longo prazo de belimumabe (IV US LTE) e na *Toronto Lupus Cohort*.

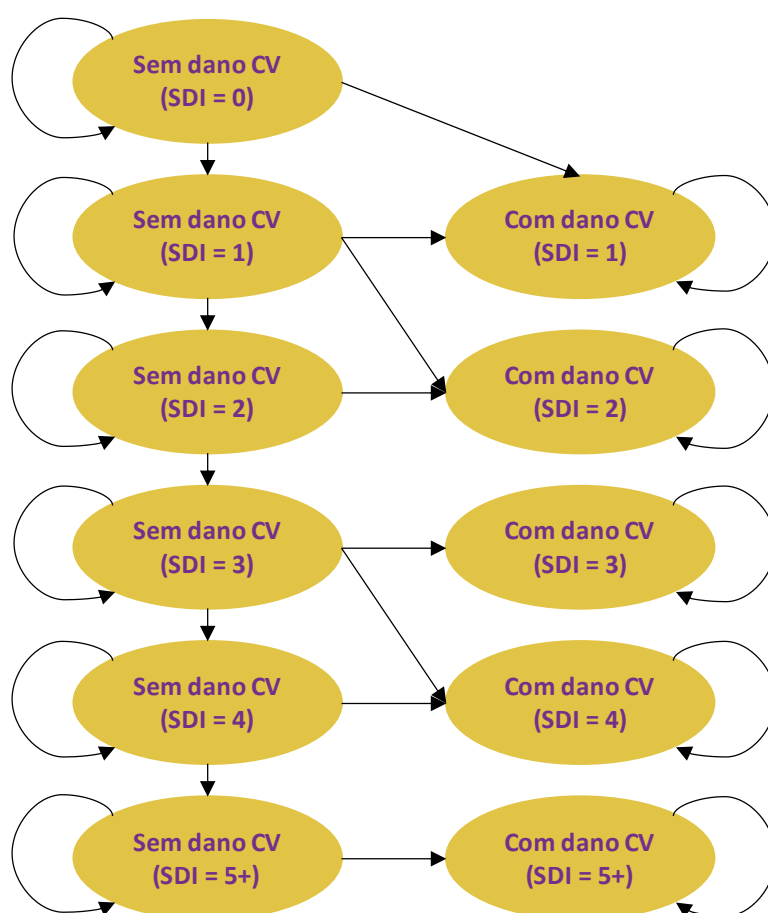
A estrutura do modelo é um Markov no qual os estados de saúde são definidos pelo status do tratamento (belimumabe + TP ou TP), pontuação total do SDI (0, 1, 2, 3, 4, 5+) e dano cardiovascular (CV) do SDI (presente ou ausente). As características médias da doença dos pacientes em cada estado de saúde são atualizadas a cada ciclo, com duração de um ano, para levar em conta as transições entre os estados de saúde. Uma correção de meio ciclo é aplicada

a serviços públicos e custos para todos os pacientes que descontinuam o tratamento devido ao desgaste natural ou morrem durante cada ciclo.

Assim, o modelo baseia-se em estados de saúde mutuamente exclusivos apresentados na

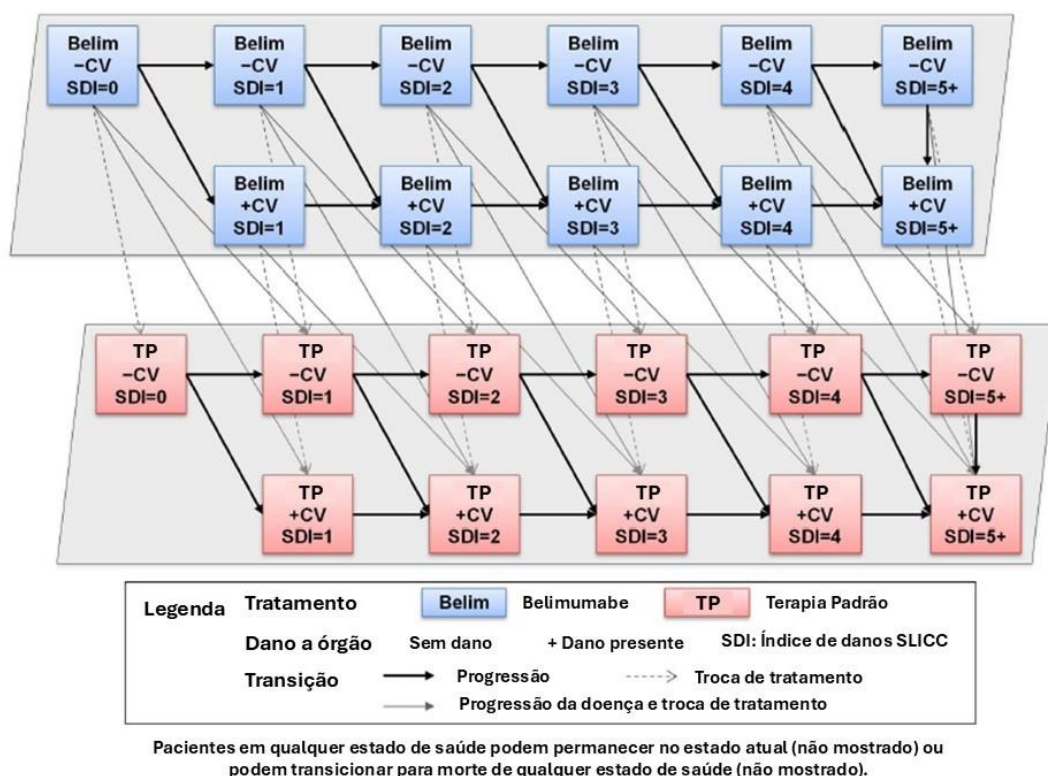
Figura 1 e Figura 2. A coorte de pacientes hipotéticos iniciam a simulação nos estados de saúde do modelo de acordo com as características basais mencionadas anteriormente: tratamento atribuído (belimumabe ou terapia padrão), escore SDI (0, 1, 2, 3, 4, 5 ou mais) e a presença ou ausência de dano cardiovascular. As transições ocorrem de maneira unilateral, isto é, uma vez que a transição ocorra não é possível retornar ao estado de saúde anterior. Além disso, os pacientes podem transicionar para morte a partir de qualquer estado de saúde representado.

Figura 1. Estrutura do modelo de custo-efetividade.



CV: Cardiovascular. Fonte: Elaboração própria.

Figura 2. Estrutura de Markov do modelo de custo-efetividade.



CV: Cardiovascular. Fonte: Elaboração própria.

Os desfechos clínicos durante o primeiro ano foram baseados em uma análise post-hoc dos resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. (2,3) Após o primeiro ano, são adotados modelos de regressão derivados de uma análise *post-hoc* (6) de belimumabe e da coorte de lúpus de Toronto (TLC, do inglês *Toronto Lupus Cohort*). Tais regressões utilizam as medidas, como escore SLEDAI médio, dose média de corticoides, ocorrência de *flares*, percentual de pacientes em uso de imunossupressores ou antimaláricos, para estimar as transições do modelo.

Pacientes que iniciaram a terapia adjuvante com belimumabe foram classificados como respondedores e não respondedores. A definição de resposta ao uso de belimumabe foi definida como a redução de pelo menos 4 pontos no escore SLEDAI nos 6 primeiros meses de tratamento. Assumiu-se que pacientes que responderam ao tratamento completam o primeiro ano de tratamento, enquanto os pacientes considerados não respondedores descontinuem o tratamento após 6 meses de uso. Adicionalmente, pacientes que descontinuaram o tratamento devido a outras causas não relacionadas a resposta durante o primeiro ano também foram classificados como não respondedores a belimumabe.

Uma vez considerado não respondedor, o belimumabe é descontinuado e estes pacientes são tratados apenas com o tratamento padrão (TP) e, conseqüentemente, assumem o mesmo perfil de risco e evolução de LES da população em TP.

2.8 Dados de eficácia

As características basais e desfechos clínicos durante o primeiro ano de tratamento foram baseados nos resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. (2,3) Após o primeiro ano, os desfechos clínicos são estimados a partir de modelos de regressão derivados de uma análise *post-hoc* de belimumabe e da TLC. (6–8)

2.8.1 Característica basais

Com exceção do peso médio, as características basais dos pacientes foram baseadas nos resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. (2,3)

O peso médio para a população com LES foi obtida a partir dos dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). (9) Para o cálculo do peso médio foram considerados os dados referentes ao ano de 2024 em pacientes acima de 18 anos com CID-10 M32.1 e M32.8, conforme descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do LES (4), sendo desconsiderados os *outliers*, pacientes com peso acima de 130 kg , abaixo de 30 kg e sem informação de peso ou peso zerado.

Tabela 2. Características basais do modelo.

Dados basais	Valor
% de homens	5,80%
Idade média	34,30 anos
% com idade > 35 anos	39,90%
% de obesos	13,10%
SLEDAI ≥ 12	34,30%
Peso médio	67,35 kg

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.

Fonte: Resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76; SIA/SUS. (2,3,9)

A distribuição basal de pacientes por SDI foi estimada a partir da média e desvio padrão do escore total de SDI no *baseline*, além da proporção de pacientes com dano cardiovascular. Esse método foi usado para gerar uma distribuição uniforme, sendo possível a generalização deste dado fora da população do estudo e com menor influência dos *outliers*.

O percentual de paciente em cada categoria de escore SDI foi estimada por meio de uma distribuição de probabilidade discreta. Caso os dados apresentem um padrão de dispersão muito grande, isto é, a variância do escore SDI fosse maior que a média, então foi utilizada uma distribuição binomial negativa. Caso contrário, empregou-se uma distribuição de Poisson, considerando o parâmetro de taxa equivalente ao escore SDI médio. (Tabela 3)

O percentual de pacientes com escore SDI igual a zero e com dano cardiovascular foi considerada igual a zero, por definição, pois a presença do dano cardiovascular implica em escore SDI maior do que zero.

Tabela 3. Distribuição basal de pacientes por escore SDI e presença de dano cardiovascular.

Escore SDI	Sem dano cardiovascular	Com dano cardiovascular
SDI = 0	63,90%	-
SDI = 1	18,30%	2,60%
SDI = 2	7,40%	1,10%
SDI = 3	3,20%	0,50%
SDI = 4	1,40%	0,20%
SDI = 5+	1,20%	0,20%

SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*.

Fonte: Resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. (2,3)

2.8.2 Desfechos clínicos em 1 ano

Os desfechos clínicos durante o primeiro ano foram baseados em uma análise post-hoc dos resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. (2,3) No modelo de custo-efetividade, esses resultados são especificados separadamente para pacientes respondedores a belimumabe, não respondedores a belimumabe e pacientes com tratamento padrão. Devido a pequena amostra de pacientes não respondedores ao belimumabe no grupo de pacientes com alta atividade de doença considerado, assumiu-se que os resultados dos pacientes não respondedores a belimumabe são os mesmos dos pacientes com placebo + tratamento padrão dos ensaios clínicos.

Tabela 4. Desfechos clínicos no final do ano 1.

Desfecho clínico	Belimumabe		Tratamento padrão
	Respondedores	Não respondedores	
SLEDAI (média)	4,46	8,21	8,21
Uso médio de corticoides (mg)	8,80	10,61	10,61
Flare leve/moderado (média)	1,60	2,67	2,67
Flare severos (média)	0,08	1,57	1,57
SF-6D (média)	0,7100	0,6600	0,6600
% em uso de imunossupressores	36,40%	34,50%	34,50%
% em uso de antimaláricos	57,00%	70,40%	70,40%

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; SF-6D: *Short-Form Six-Dimension Health Index*

Fonte: Resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. (2,3)

2.8.3 Desfechos clínicos após 1 ano

Após o primeiro ano de tratamento os desfechos clínicos são estimados a partir de modelos de regressão derivados de uma análise *post-hoc* de belimumabe e da coorte de Toronto (TLC). (6–8) Tais regressões utilizam as medidas, como escore SLEDAI médio, dose média de corticoides, ocorrência de *flares*, percentual de pacientes em uso de imunossupressores ou antimaláricos, para estimar: (I) SMA por ciclo anual; (II) Dose diária média de corticoesteroides; (III) Número

médio de exacerbações (*flares*) leves/moderados por ciclo anual; (IV) Número médio de exacerbações (*flares*) graves por ciclo anual.

A proporção de pacientes em uso de imunossupressores e antimaláricos foram estimados por um modelo de regressão logística, simulando mudança na taxa de utilização destes recursos ao longo do tempo.

Para cada modelo de regressão, um conjunto inicial de covariáveis foi definido com base em uma revisão da literatura. Os modelos de equações de estimativas generalizadas (GEE, do inglês *Generalized Estimating Equations*) foram desenvolvidos separadamente para belimumabe, com base no estudo BEL112233, e para o tratamento padrão, com base no TLC. (8,10,11) As seguintes métricas foram usadas para avaliar os modelos candidatos e selecionar os modelos finais para uso na análise de custo-efetividade:

- O teste de Wald-Wolfowitz *Run Test* para verificar a adequação de cada modelo;
- O teste de Hosmer-Lemeshow para verificar o ajuste dos modelos de regressão logística aos dados;
- O teste de análise de variância (ANOVA, do inglês *Analysis of variance*) para a comparação de modelos encaixados;
- A comparação de modelos não encaixados foram avaliados segundo:
 - O *Quasi-information Likelihood Criterion* (QIC), analogo ao modelo Critério de Informação Akaike (AIC, do inglês *Akaike Information Criterion*) para modelos lineares;
 - A proporção da variância explicada;
 - Comparações pareadas do Teste t das diferenças nas médias observadas e ajustadas pelo modelo de regressão.

SLEDAI Médio Ajustado (SMA) por ciclo anual

O modelo escolhido para SMA foi um modelo Gaussiano com a função de identidade como função de ligação, desta forma, os coeficientes podem ser interpretados da mesma maneira de uma regressão linear. (Tabela 5)

Para belimumabe, o modelo escolhido a partir dos dados do subgrupo de pacientes com resposta ao tratamento do estudo BEL112233 apenas o SMA no ano anterior apresentou um efeito significativo na predição do SMA. (10)

Tabela 5. Modelo SLEDAI Médio Ajustado (SMA).

Coeficientes	Respondedores a belimumabe	Tratamento padrão
	Estimativa (EP) p-valor	Estimativa (EP) p-valor
Intercepto	0,7334 (0,2221) P < 0,001	3,9628 (0,4509) P < 0,001
SMA no ano anterior	0,7501 (0,0818) P < 0,001	0,6873 (0,0137) P < 0,001
Ln da idade	NA	- 0,8020 (0,1181) P < 0,001
Escore SDI	NA	0,0045 (0,0219) P = 0,064

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*; SMA: *SLEDAI médio ajustado*; EP: Erro padrão; NA: Não aplicável.

Fonte: Elaboração própria.

Dose diária média de corticosteroides

Similar ao modelo SMA, para a dose diária de corticosteroides adotou-se um modelo Gaussiano com a função de identidade como função de ligação. Adicionalmente, o gráfico de resíduos indicou que a idade basal do paciente apresentou um efeito significativo na dose diária média de corticosteroides.

Para o tratamento padrão, pacientes com uma idade basal menor apresentaram um maior uso de corticoesteroides em comparação a aqueles com idade basal maior, com ponto de ruptura entre as idades de 30 a 35 anos. (8) Já para o belimumabe, o comportamento foi o oposto, pacientes mais jovens consumindo menos corticoesteroides, e a ruptura ocorrendo entre as idades de 35 a 40 anos. (10) Desta forma, incluiu-se a variável de percentual de pacientes com idade basal maior que 35 anos em ambas as regressões lineares, dada o ajuste adequado que esta variável proporcionou as duas coortes.

Especificamente para belimumabe, foi observada uma interação significante entre os parâmetros de proporção de pacientes com idade basal maior que 35 anos e SMA, a qual mitiga

a maior utilização de corticosteroides na população com idade basal maior que 35 anos. Para o tratamento padrão, esta interação não foi considerada significativa.

Tabela 6. Modelo de dose diária de corticosteroides.

Coeficientes	Respondedores a belimumabe	Tratamento padrão
	Estimativa (EP) p-valor	Estimativa (EP) p-valor
Intercepto	3,2055 (1,0987) P = 0,004	4,9763 (0,5046) P < 0,001
Ln do tempo	-0,8174 (0,2180) P < 0,001	-1,0887 (0,2008) P < 0,001
SMA	0,4061 (0,2269) P = 0,073	0,7022 (0,0562) P < 0,001
Idade basal > 35 anos	1,8037 (1,1359) P = 0,112	-1,5812 (0,4351) P < 0,001
SMA x Idade basal > 35 anos	-0,4603 (0,2335) P = 0,049	NA

SMA SLEDAI médio ajustado; EP: Erro Padrão; NA: Não aplicável.

Fonte: Elaboração própria.

Número de flares leve/moderados por ciclo anual

Para o modelo de número de exacerbações (*flares*) leves/moderados por ciclo anual, um modelo lognormal de tempo de falha acelerado foi adotado. Neste caso, um coeficiente positivo indica um aumento no intervalo entre exacerbações (*flares*), o que acarreta uma redução na ocorrência de exacerbações (*flares*) no ano. De maneira análoga, um coeficiente negativo indica uma redução no intervalo, e consequentemente um aumento no número de *flares*.

A relação entre a ocorrência anual de exacerbações (*flares*) e o SMA não é linear, desta forma o SMA foi transformado em uma função seno hiperbólica inversa. Esta função é uma alternativa recomendada para os logaritmos que apresentam dados zerados, uma vez que o logaritmo de 0 é indefinido. Com exceção de valores de x muito pequenos, esta função é aproximadamente

igual a $\ln(2x) = \ln(2) + \ln(x)$, e desta forma os coeficientes podem ser interpretados de forma similar, representando um efeito multiplicativo no modelo.

O efeito da SMA foi similar em ambos os modelos, respondedores a belimumabe e pacientes com tratamento padrão. Porém o modelo para o tratamento padrão apresentou uma tendência de aumento significativa em relação ao tempo enquanto esta tendência não foi significativa para os respondedores a belimumabe.

Tabela 7. Modelo de número de *flares* leve/moderados por ciclo anual.

Coeficientes	Respondedores a belimumabe	Tratamento padrão
	Estimativa (EP) p-valor	Estimativa (EP) p-valor
Intercepto	0,697 (0,1435) P < 0,001	0,4388 (0,0464) P < 0,001
SHI - SMA	-0,409 (0,0629) P < 0,001	-0,4053 (0,0165) P < 0,001
Ln da escala	0,164 (0,0389) P < 0,001	-0,2033 (0,0115) P < 0,001
Ln do tempo	NA	0,0752 (0,0145) P < 0,001

SHI: Seno hiperbólica inversa, SMA: *SLEDAI médio ajustado*; EP: Erro padrão.
Fonte: Elaboração própria.

Para um modelo de histórico de eventos, o número médio de eventos durante um período especificado é equivalente ao risco cumulativo ao longo desse mesmo período. Como as covariáveis variam no tempo, os dados amostrais usados para o desenvolvimento do modelo foram divididos em intervalos anuais. Portanto, no modelo de custo-efetividade, o número médio de exacerbações (*flares*) leve/moderados por paciente durante cada ciclo é calculado utilizando o modelo de predição para calcular o risco cumulativo em 1 ano, dados os valores das covariáveis em determinado ciclo.

Número de exacerbações (flares) graves por ciclo anual

Similar a estimativa de exacerbações (*flares*) leve/moderados, para o modelo de número de exacerbações (*flares*) graves por ciclo anual, adotou-se o modelo lognormal de tempo de falha acelerado. Sendo mantida a relação entre o valor do coeficiente e o risco de exacerbações (*flares*), e a função seno hiperbólica inversa. Um coeficiente positivo indica um aumento no intervalo entre exacerbações (*flares*), o que acarreta uma redução na ocorrência de exacerbações (*flares*) no ano.

Tabela 8. Modelo de número de *flares* severos por ciclo anual.

Coeficientes	Respondedores a belimumabe	Tratamento padrão
	Estimativa (EP) p-valor	Estimativa (EP) p-valor
Intercepto	5,7038 (0,9042) P < 0,001	1,3897 (0,0624) P < 0,001
SHI – SMA	-1,1146 (0,2782) P < 0,001	-0,5014 (0,0229) P < 0,001
Ln do tempo	0,0871 (0,0567) P = 0,124	0,0759 (0,0175) P < 0,001
Uso de imunossuppressores	- 0,9852 (0,3687) P = 0,008	-0,2935 (0,0386) P < 0,001
Ln de escala	0,5286 (0,1017) P < 0,001)	-0,0885 (0,0146) P < 0,001

SHI: Seno hiperbólica inversa, SMA: *SLEDAI médio ajustado, em inglês, Adjusted Mean SLEDAI*; EP: Erro padrão.
Fonte: Elaboração própria.

Modelo de regressão logística

A utilização de imunossuppressores e antimaláricos são representadas pela proporção de pacientes em uso de medicamentos em cada braço de tratamento, belimumabe em associada ao tratamento padrão ou tratamento padrão (isoladamente). Para o modelo de custo-efetividade estas proporções são simuladas por meio de um modelo de regressão linear simples com o tempo como única covariável.

Para o uso de antimaláricos, a interação com a variável de tempo não foi considerada significativa. Desta forma, o percentual basal de pacientes em uso de antimaláricos permaneceu constante durante todo o horizonte temporal do modelo. Já para os imunossupressores a relação entre o uso e o tempo foi considerado significativo. (Tabela 9)

Tabela 9. Modelo de regressão logística.

Coeficientes	Respondedores a belimumabe	Tratamento padrão
	Estimativa (EP) p-valor	Estimativa (EP) p-valor
% em uso de imunossupressores	-0,0479 (0,0256) P = 0,061	-0,0275 (0,0092) P = 0,003

Fonte: Elaboração própria.

2.8.4 Probabilidades de transições

As probabilidades de transição são utilizadas para estimar a proporção de pacientes em cada estado de saúde apresentado na

Figura 1. Neste modelo de custo-efetividade foram utilizadas as probabilidades de transição referente ao: (I) aumento no escore SDI; (II) ocorrência de dano cardiovascular em pacientes sem este dano; (III) descontinuação de belimumabe; (IV) mortalidade.

Aumento no escore SDI

O pareamento por escore de propensão (PSM, do inglês *Propensity Score Matching*) foi utilizado para construir coortes comparáveis de pacientes tratados com belimumabe em terapia adjuvante ao tratamento padrão e pacientes tratados apenas com o tratamento padrão, sendo consultados os dados do estudo BEL112233 e TLC, respectivamente. (6,8,10) Os resultados do PSM indicam que as coortes foram balanceadas adequadamente em relação as características basais associadas ao dano nos órgãos.

Para a análise foram considerados 712 pacientes-ano para o tratamento padrão e 770 pacientes-ano para belimumabe. Sendo constatadas 72 (10,11%) e 33 (4,29%) ocorrência de aumento no escore SDI, respectivamente. Os dados também evidenciaram que dentro dos pacientes que

experienciaram aumento no SDI em um ano, pacientes apenas com o tratamento padrão apresentaram uma maior chance de sofrerem um aumento de 2 ou mais pontos no escore SDI em comparação aos pacientes tratados com belimumabe ($p=0.006$). (Tabela 10)

Tabela 10. Aumento no escore SDI por ano.

Escore SDI	Tratamento padrão n (%)	Belimumabe n (%)
Aumento no escore SDI	72 (10,11%)	33 (4,29%)
Aumento de 1 ponto	50/72 (69,44%)	31/33 (93,94%)
Aumento de 2 pontos ou mais ^a	22/72 (30,56%)	2/33 (6,06%)

SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*.

a: A comparação de belimumabe *versus* tratamento padrão apresentou uma diferença de 24,49% no número de pacientes com aumento de dois ou mais pontos no escore SDI (p -valor = 0,006).

Fonte: Elaboração própria.

Além disso, foram registradas 4 ocorrências de um aumento de 3 ou mais pontos no escore SDI no grupo com o tratamento padrão e nenhuma ocorrência para belimumabe. Dada a ausência de dado referente ao aumento de 3 ou mais pontos no escore SDI, para a avaliação econômica foi considerado que as mudanças no escore SDI, quando ocorrem, são de um ou dois pontos de incremento.

Já o tempo até a ocorrência do primeiro aumento do escore SDI foi analisada por meio de um modelo de sobrevivência paramétrico, com um indicador binário para o tratamento com belimumabe com uma covariante. Os resultados do modelo exponencial de risco estão apresentados na Tabela 11, indicando que o belimumabe apresenta uma menor taxa de progressão para o dano nos órgãos (p -valor < 0,001).

Tabela 11. Modelo de regressão exponencial de tempo até a ocorrência do primeiro aumento do escore SDI.

Variável	Coefficiente de regressão	Taxa de risco	p-valor
	Estimativa (EP) [IC 95%]	Estimativa (EP) [IC 95%]	
Intercepto	-2,3967 (0,1209) IC 95%: [-2,6337; -2,1596]	0,0910 (0,0110) IC 95%: [0,0718; 0,1154]	<0,001
Belimumabe	-0,9389 (0,2230) IC 95%: [-1,3760; -0,5018]	0,3911 (0,0872) IC 95%: [0,2526; 0,6054]	< 0,001

SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*; EP: Erro padrão; IC: Intervalo de confiança.
Fonte: Elaboração própria.

O modelo exponencial foi utilizado para calcular a probabilidade da ocorrência de incremento no escore SDI, sendo este incremento dado pelo complemento da função de sobrevida em um ano. (Tabela 12)

Tabela 12. Probabilidade anual da ocorrência de aumento no escore SDI.

Tratamento	Taxa de risco	Probabilidade anual da ocorrência de aumento no escore SDI
Tratamento padrão	0,0910	$1 - \exp(-0,0910 \times 1) = 0,0870$
Belimumabe	$0,0910 \times 0,03911 = 0,0356$	$1 - \exp(-0,0356 \times 1) = 0,0350$

SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*.
Fonte: Elaboração própria.

Utilizando os dados das Tabela 11 e Tabela 12, calculou-se as probabilidade de transição referentes a mudança no escore SDI (Tabela 13)

Tabela 13. Probabilidade de transição de mudança no escore SDI.

Escore SDI	Tratamento padrão	Belimumabe
Sem mudança	1- 0,0870 = 0,9130	1 – 0,0350 = 0,9650
Aumento de 1 ponto	0,0870 x 0,6944 = 0,0604	0,0350 x 0,9394 = 0,0329
Aumento de 2 pontos	0,0870 x 0,3056 = 0,0266	0,0350 x 0,0606 = 0,0021

SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*.

Fonte: Elaboração própria.

Ocorrência de dano cardiovascular

O modelo econômico considerou a segmentação entre a presença e ausência de dano cardiovascular, dada esta distinção foi necessário estimar a probabilidade de transição da ocorrência de dano cardiovascular em pacientes que não apresentavam tal dano.

Utilizou-se um modelo de sobrevivência paramétrico considerando a mesma população obtida por meio do PSM para a estimativa as probabilidades de transição no escore SDI. Para a parametrização a presença basal de dano cardiovascular foi considerada como covariável. Os resultados do modelo exponencial de risco estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14. Modelo de regressão exponencial de tempo até a ocorrência de dano cardiovascular.

Variável	Sem a covariável de tratamento	Com a covariável de tratamento
	Coefficiente (SE)	Coefficiente (SE)
	[IC 95%] P-valor	[IC 95%] P-valor
Intercepto	-4,6790 (0,2162)	-4,3878 (0,2583)
	IC 95%: [-5,1028; -4,2553]	IC 95%: [-4,8941; -3,8815]
	p-valor < 0,001	p-valor < 0,001
Dano cardiovascular basal	-13,9984 (0,3876)	-13,3201 (0,4483)
	IC 95%: [-14,7580; -13,2387]	IC 95%: [-14,1987; -12,4415]
	p-valor < 0,001	p-valor < 0,001
Belimumabe	-	-0,8549 (0,5305)
		IC 95%: [-1,8946; 0,1848]
		p-valor = 0,107

EP: Erro Padrão; IC: Intervalo de confiança.

Fonte: Elaboração própria.

Uma vez que a diferença entre os grupos não foi considerada significativa (p-valor = 0,107), foi considerada uma mesma taxa anual de ocorrência de novos danos cardiovasculares sem a covariável de tratamento. A probabilidade de transição anual para a ocorrência de dano cardiovascular em pacientes sem este dano está apresentada na Tabela 15.

Tabela 15. Probabilidade de transição de a ocorrência de dano cardiovascular.

Dano cardiovascular em pacientes sem dano basal	Valor
Taxa de risco	$\exp(-4,6790) = 0,0093$
Probabilidade anual de transição	$1 - \exp(-0,0093 \times 1) = 0,0092$

Fonte: Elaboração própria.

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.

Segundo os resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76 para a população de interesse, 63,21% dos pacientes responderam ao tratamento e 8,29% descontinuaram no primeiro ano. (2,3)

As descontinuações após o primeiro ano de tratamento foram obtidas a partir dos dados do estudo BEL112233. (10) Dos 268 pacientes que iniciaram o tratamento, foram registradas 66 descontinuações entre o segundo e o quinto ano, resultando em uma taxa anual de descontinuação de 6,82%. Após 5 anos, 202 pacientes iniciaram o tratamento e 53 descontinuaram, com uma taxa anual de descontinuação de 9,65%. (Tabela 16 e Tabela 17)

Tabela 16. Probabilidade anual de descontinuação para o segundo ao quinto ano.

Variável	Valor
Pacientes que iniciaram o tratamento	268
Número de descontinuações do 0 ao 4 ano	66
Sobrevida livre de descontinuação cumulativa	$100\% - 66/268 = 75,37\%$
Risco cumulativo	$-\ln(75,37\%) = 0,2827$
Taxa de risco anualizada	$0,2827/4 = 0,0707$
Taxa de sobrevida livre de descontinuação anualizada	$\text{Exp}(-0,0707) = 93,18\%$
Taxa de descontinuação anualizada	$100\% - 93,18\% = 6,82\%$

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 17. Probabilidade anual de descontinuação para após o 5 ano.

Variável	Valor
Pacientes que iniciaram o tratamento	202
Número de descontinuações do 0 ao 4 ano	53
Sobrevida livre de descontinuação cumulativa	$100\% - 53/202 = 73,76\%$
Risco cumulativo	$-\ln(73,76\%) = 0,3043$
Taxa de risco anualizada	$0,3043/3 = 0,1014$
Taxa de sobrevida livre de descontinuação anualizada	$\text{Exp}(-0,1014) = 90,35\%$
Taxa de descontinuação anualizada	$100\% - 90,35\% = 9,65\%$

Fonte: Elaboração própria.

Mortalidade

Para a probabilidade de transição relacionado a mortalidade, utilizou-se como base na Tábua de Mortalidade extrapolada para idades acima de 90 anos, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), referente a população geral do ano de 2022 (última disponível).

(1)

Em um estudo epidemiológico para avaliar a mortalidade de LES em comparação a mortalidade da população geral, Bernatsky *et al.*, 2006, estimou uma taxa de mortalidade padronizada de LES de 2,4 (IC 95%: 2,3 – 2,5). (12)

Realizou-se uma regressão no modelo de COX para avaliar a os efeitos das características do tratamento e do LES, com base nos dados da população que recebeu o tratamento padrão do estudo TLC (*Toronto Lupus Cohort*). A regressão mostrou que as variáveis de SMA no ano corrente, dose diária de corticosteroides e o escore SDI foram significativas para a determinação da mortalidade.

Tabela 18. Aumento de risco da mortalidade.

Variável	Razão de risco
Intercepto	1,7540
SMA no ano corrente	1,1610
Dose média diária de corticosteroides	1,0730
Escore SDI	1,1100

SMA: SLEDAI médio ajustado; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index.

Fonte: Elaboração própria.

2.9 Dados de custo e uso de recursos

Os recursos de saúde considerados referem-se aos custos da aquisição e administração de medicamentos, acompanhamento clínico, manejo de exacerbações (*flares*) leves/moderados e graves.

2.9.1 Custo de tratamento

O custo de belimumabe foi definido com base no preço fábrica (PF), com a aplicação de 18% de Imposto Sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento (CMED) em 16/02/2025. O preço consultado para um frasco de belimumabe contendo 120 mg foi de R\$ 983,79 e para um frasco contendo 400 mg foi de R\$ 3.279,27. (13)

Segundo a bula do produto, o esquema posológico recomendado é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28, seguido de aplicações em intervalos de 4 semanas. Totalizando 14 aplicações de belimumabe no primeiro ano e 13 aplicações nos anos subsequentes. (14)

Ainda segundo a bula, o tratamento deve ser interrompido caso não haja melhora no controle da doença após 6 meses. Apesar do modelo apresentar ciclos anuais, para os pacientes que não responderam ao tratamento foi considerado apenas 6 meses de custo de tratamento, enquanto os respondedores utilizaram o medicamento durante o ciclo inteiro.

Considerando o peso médio de 67,35 kg, obtido do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/DATASUS) para pacientes com idade ≥ 18 anos, com LES (CID-10 M32.1 e M32.8), para o ano de 2024, bem como os preços descritos anteriormente de cada apresentação IV disponível (PF 18%), calculou-se um custo por aplicação de belimumabe de R\$ 5.902,74, resultando em um custo anual de R\$ 82.638,36 e R\$ 76.735,62 para o primeiro ano de tratamento e anos subsequentes, respectivamente. (Tabela 19)

Tabela 19. Custo anual de tratamento com belimumabe.

Medicamento	Aplicações anuais	Custo anual
Primeiro ano	14	R\$ 82.638,36
Anos subsequentes	13	R\$ 76.735,62

Fonte: Elaboração própria.

Em adição ao custo de aquisição de belimumabe, considerou-se o custo de R\$ 132,65 por aplicação, referente ao procedimento “2.01.04.39-1: Terapia imunobiológica intravenosa (por sessão) - ambulatorial” consultado no Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM 2018, porte 2021).

Terapia padrão

Como já mencionado anteriormente, apesar de considerar a eficácia do tratamento padrão, seus custos não foram incluídos na análise, uma vez que ao considerar o SSS assume-se que os pacientes seriam responsáveis pela aquisição destes medicamentos utilizando recurso próprio, uma vez que estes medicamentos não fazem parte do RoL de cobertura da ANS.

2.9.2 Custo de acompanhamento

Para estimar o custo de acompanhamento do paciente com LES, baseou-se na conduta de exames apresentada no PCDT de LES, custeando a mesma com base na CBHPM. Estimou-se um custo anual de acompanhamento de R\$ 3.166,49. (Tabela 20)

Tabela 20. Custo anual de acompanhamento.

Acompanhamento	Quantidade anual	Custo unitário	CBHPM
Consulta	4	R\$ 249,14	1.01.01.01-2
Hemograma	4	R\$ 21,36	4.03.04.36-1
Complemento CH50	4	R\$ 28,63	4.03.06.74-7
Complemento C3	4	R\$ 34,52	4.03.06.70-4
Complemento C4	4	R\$ 34,52	4.03.06.71-2
Anti-dna nativo	4	R\$ 35,33	4.03.06.06-2
Creatinina	4	R\$ 9,65	4.03.01.63-0
Função hepática	4	R\$ 124,65	4.03.12.15-1
Fosfatase alcalina	4	R\$ 17,72	4.03.01.88-5
Exame qualitativo de urina	4	R\$ 20,71	4.03.11.21-0
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	4	R\$ 9,65	4.03.04.37-0
Proteína C-reativa	4	R\$ 44,56	4.03.08.38-3
Urocultura	4	R\$ 44,71	4.03.10.21-3
Densitometria óssea	1	R\$ 465,85	4.08.08.14-9

Fonte: Elaboração própria. CBHPM 2018, porte 2021.

2.9.3 Custo de manejo de exacerbações (flares)

O manejo de custo de exacerbações (flares) foi estimado com base nos dados de hospitalização da base da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Para estimar o custo de flares do paciente com LES, consultou-se o custo médio de hospitalizações em 2023 com o CID-10 M32.1 (lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas) e M32.8 (outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico)) para pacientes com idade ≥ 18 anos. As internações foram segmentadas entre aquelas que não tiveram uso de UTI e aquelas com UTI, e os custos médios de cada categoria foi aplicado para exacerbações (flares) leve/moderados e exacerbações (flares) graves, respectivamente.(15) (Tabela 21)

Tabela 21. Custo por exacerbação (flare).

Exacerbações (flares)	Custo total
Leve/moderada	R\$ 20.572,84
Grave	R\$ 41.442,74

Fonte: ANS, 2025. (15)

2.10 Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

Os dados de QVRS são baseados em modelos de regressão derivados de análises *post-hoc* dos estudos US LTE (BEL112233) e do TLC (*Toronto Lupus Cohort*). A coorte LTE e o TLC foram reunidos em uma única amostra para desenvolver um modelo unificado de HRQoL. A variável de resposta foi as pontuações do *Short-Form Six-Dimension Health Index* (SF-6D), medidas em intervalos anuais, com covariáveis representando características basais e características da doença/tratamento durante o ano. Os modelos de HRQoL são equações de estimativas generalizadas (GEE, do inglês *Generalized Estimating Equations*) gaussianos com um link de identidade e, portanto, os coeficientes são interpretados da mesma forma que um modelo linear. A análise identificou idade, obesidade, SLEDAI≥12 basal, SMA, SDI, dose média diária de esteroides e exacerbações como tendo efeitos significativos na QVRS (Tabela 22).

Tabela 22. Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

Coeficiente	Parâmetros β
Intercepto	0,9112
Idade	-0,0077
Idade²	0,0001
SMA	-0,0031
Obesidade	-0,0326
SLEDAI basal ≥ 12 (Índice de Atividade de Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico)	0,0288
Total de exacerbações (<i>flares</i>)	-0,0063
Dose de esteroides no ano anterior	-0,0009
Escore SDI total (índice de danos do SLICC/ACR)	-0,0078
SDI dano cardiovascular (índice de danos do SLICC/ACR)	-0,0279

SMA: *SLEDAI médio ajustado*; SLEDAI: Índice de Atividade de Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico, em inglês, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index*.

Fonte: Elaboração própria.

2.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCUI que, conforme definida anteriormente, quando comparadas duas ou mais alternativas de tratamento específicas, trata-se do custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em AVAQ.

Os resultados de custo e efetividade em AVAQ obtidos em análise ao longo de um horizonte de tempo de 66 anos (*lifetime*), com uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, encontram-se na Tabela 23.

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.

A terapia com belimumabe em associação ao tratamento padrão apresentou um maior custo com maior efetividade. Observou-se um aumento de 0,62 AVAQ com a necessidade de um investimento adicional de R\$ 205.153,82, o que gerou uma RCEI de R\$ 331.469,54 por AVAQ.

2.12 Análise de sensibilidade

Foram conduzidas análises de sensibilidade univariada e probabilística de forma a testar as variáveis que mais afetam possíveis incertezas no modelo e a robustez dos resultados. Na análise de sensibilidade univariada, cada parâmetro é avaliado separadamente na sua faixa de variação, enquanto os outros permanecem constantes, avaliando a influência do parâmetro analisado no resultado. Na análise de sensibilidade probabilística, os diversos parâmetros do modelo são variados simultaneamente. A cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes é criada, gerando diversos resultados possíveis.

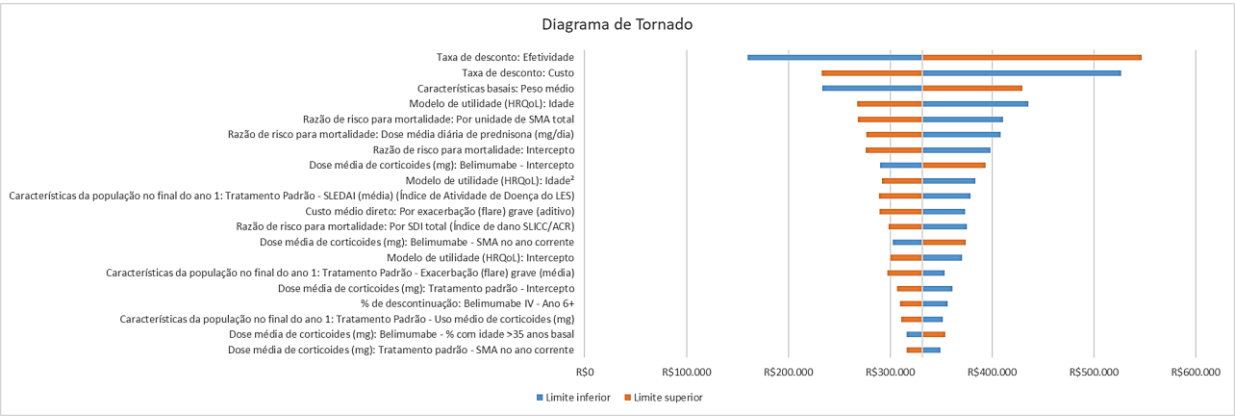
2.12.1 Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi executada para o cenário base da modelagem econômica, considerando-se os parâmetros apresentados no Apêndice 1, utilizando-se foram os limites inferiores e superiores publicados ou calculados a partir dos modelos de regressões, com exceção dos custos e do peso médio basal, nos quais foram variados em $\pm 20\%$, e da taxa de

desconto, variada de 0% a 10%, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (16)

O resultado da análise de sensibilidade determinística foi avaliado através de diagrama de tornado considerando o desfecho de AVAQ. A Figura 3 representa o diagrama de tornado considerando os 20 parâmetros com maior influência na comparação entre o belimumabe IV associado ao tratamento padrão *versus* o tratamento padrão, sendo o detalhamento do RCUI para estes parâmetros apresentado na Tabela 24.

Figura 3. Diagrama de Tornado.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 24. Parâmetros de maior influência na análise de sensibilidade univariada.

Variável	Limite inferior	Limite superior
Taxa de desconto: Efetividade	R\$159.795,31	R\$546.438,85
Taxa de desconto: Custo	R\$526.585,90	R\$232.512,05
Características basais: Peso médio	R\$233.521,14	R\$429.417,95
Modelo de utilidade (HRQoL): Idade	R\$435.455,85	R\$267.578,77
Razão de risco para mortalidade: Por unidade de SMA total	R\$410.895,57	R\$268.042,26
Razão de risco para mortalidade: Dose média diária de prednisona (mg/dia)	R\$408.266,18	R\$276.225,28
Razão de risco para mortalidade: Intercepto	R\$398.310,09	R\$275.707,01
Dose média de corticoides (mg): Belimumabe - Intercepto	R\$290.271,16	R\$393.725,83
Modelo de utilidade (HRQoL): Idade ²	R\$383.334,84	R\$291.967,29
Características da população no final do ano 1: Tratamento Padrão - SLEDAI (média) (Índice de Atividade de Doença do LES)	R\$378.560,81	R\$288.805,31
Custo médio direto: Por exacerbação (flare) grave (aditivo)	R\$373.379,37	R\$289.559,71
Razão de risco para mortalidade: Por SDI total (Índice de dano SLICC/ACR)	R\$375.137,77	R\$298.255,28
Dose média de corticoides (mg): Belimumabe - SMA no ano corrente	R\$302.435,87	R\$373.955,84
Modelo de utilidade (HRQoL): Intercepto	R\$370.399,20	R\$299.944,78
Características da população no final do ano 1: Tratamento Padrão - Exacerbação (flare) grave (média)	R\$353.566,19	R\$297.320,17
Dose média de corticoides (mg): Tratamento padrão - Intercepto	R\$361.109,49	R\$306.747,86
% de descontinuação: Belimumabe IV - Ano 6+	R\$356.194,66	R\$309.400,82
Características da população no final do ano 1: Tratamento Padrão - Uso médio de corticoides (mg)	R\$351.598,51	R\$310.575,72
Dose média de corticoides (mg): Belimumabe - % com idade >35 anos basal	R\$315.949,67	R\$353.796,71
Dose média de corticoides (mg): Tratamento padrão - SMA no ano corrente	R\$348.903,53	R\$315.794,67

SMA: *SLEDAI médio ajustado*; SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; IV: intravenoso.

Fonte: Elaboração própria.

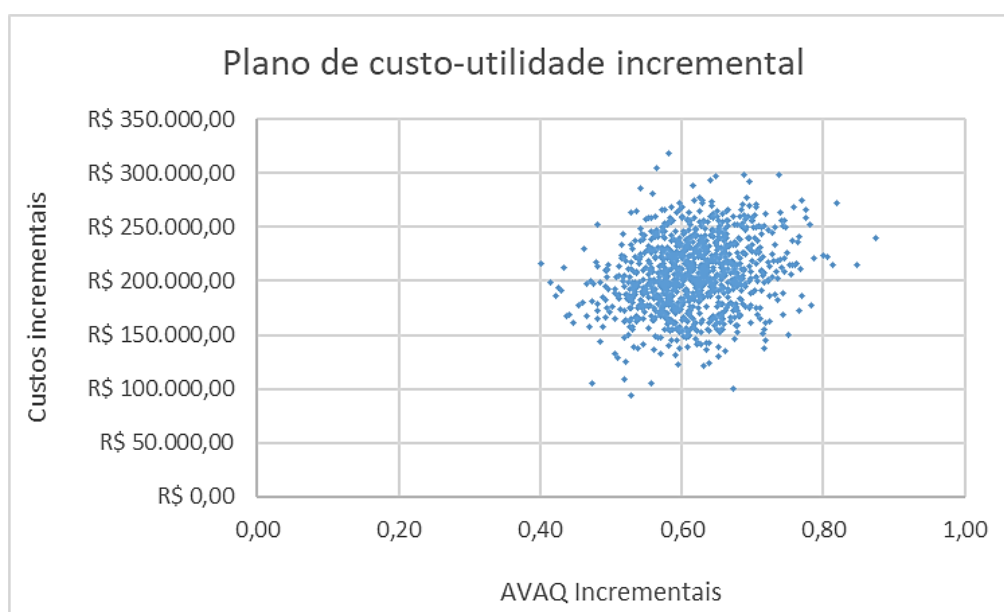
Os parâmetros com maior influência no modelo foram a taxa de desconto de efetividade e a taxa de desconto nos custos, apresentando uma variabilidade superior à dos demais parâmetros, variando a RCUI de R\$ 159.795,31 a R\$ 546.438,85 e de R\$ 232.512,05 a R\$ 526.585,90, respectivamente, ao considerar o limite inferior (0%) e o limite superior (10%). O terceiro parâmetro que apresentou maior variação nos resultados foi o peso médio de base do paciente, variando de R\$ 233.521,14 a R\$ 429.417,95. Para os demais parâmetros, o RCUI variou de R\$ 267.578,77 a R\$ 435.455,85, apresentando um resultado robusto para o modelo ao considerar o resultado determinístico de R\$ 331.469,54.

2.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Com exceção dos custos, variados em 20%, os parâmetros apresentados no modelo foram variados de acordo com seus respectivos erros padrão e distribuições de probabilidade adequadas.

A análise de sensibilidade probabilística, considerando o desfecho de AVAQ foi calculada com 1.000 simulações. Os planos de custo-utilidade incrementais estão apresentados na Figura 4 para a comparação entre belimumabe adjuvante ao tratamento padrão *versus* o tratamento padrão.

Figura 4. Plano de custo-utilidade incremental.



Fonte: Elaboração própria.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística indicaram a ocorrência de 100% das iterações no primeiro quadrante, isto é, ganhos em anos de vida com um maior custo. Corroborando com a análise de sensibilidade determinística, tal comportamento demonstra robustez nos resultados obtidos no modelo econômico. (Tabela 25)

Tabela 25. Resumo da análise de sensibilidade probabilística.

Medida	Efetividade Incremental	Custo Incremental	RCUI
Média	0,6155	R\$ 205.337,15	R\$ 336.154,87
DP	0,0664	R\$ 33.870,68	R\$ 59.245,08
Percentil 2,5%	0,4838	R\$ 141.193,15	R\$ 225.512,41
Percentil 97,5%	0,7499	R\$ 268.342,43	R\$ 454.176,88

RCUI: Razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: Elaboração própria.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como demonstrado na análise de custo-efetividade na perspectiva do SSS, o uso da terapia adjuvante com belimumabe apresentou um maior custo com maior efetividade. Observou-se um aumento de cerca de 0,62 anos de vida com a necessidade de um investimento adicional de aproximadamente R\$ 205 mil, o que gerou uma RCUI de R\$ 331,4 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.

Assim, o tratamento com Benlysta® (belimumabe) representa uma opção terapêutica eficaz e segura, como apresentado no Parecer Técnico Científico, além de apresentar RCUI favorável para o tratamento de pacientes adultos com LES com alta atividade de doença apesar do uso do tratamento padrão.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade. 2022.
2. Navarra S V., Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721–31.
3. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918–30.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) Tecnologias no SUS. Portaria Conjunta Nº 21, de 01 de novembro de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2022. p. 1–95.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2º Edição. Brasília – DF. 2014; Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf
6. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, Dever JJ, Zakerifar M, Asukai Y, Ramachandran S JA. Comparative analysis of long-term organ damage in patients with systemic lupus erythematosus using belimumab versus standard therapy: a post hoc longitudinal study. *Lupus Sci Med* 2020 Oct;7(1)e000412.
7. GSK. Cost-effectiveness model for subcutaneous belimumab in SLE: predictive models of systemic lupus erythematosus disease progression [data file]. 2017.
8. GSK. A propensity score-matched study of the BLISS long term extension trials vs. the Toronto Lupus Cohort - HO-16-16611 [data file]. 2017.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Produção ambulatorial (SIA-SUS). 2024.
10. Zhang F, Bae SC, Bass D, Chu M, Egginton S, Gordon D, et al. A pivotal phase III,

randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):355–63.

11. Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, Fettiplace J, Wilson B, Mistry P, Roth DA GD. Long-Term Safety and Efficacy of Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2018 Jun;70(6)868-877 doi 10.1002/art40439.
12. Bernatsky S, Boivin J f, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2550–7.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/xls_conformidade_gov_2025. CMED - Lista de Preços de Medicamentos.
14. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Benlysta® (belimumabe) [Bula]. Disponível em: <https://br.gsk.com/media/6965/benlysta-p%C3%B3lio-filizado.pdf>. Acesso em 19/02/2025. 2022. p. 43.
15. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dados abertos ANS, 2025. Disponível em: <https://dadosabertos.ans.gov.br/FTP/PDA/>. Acesso em: 06/02/2025. 2024.
16. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 150 p.

APÊNCIDE 1. PARÂMETROS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA

Tabela 26. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada.

Variável			Média	Mínimo	Máximo
Características basais	% de homens		5,80%	3,80%	8,40%
	Idade inicial (homens)		34,30	33,30	35,30
	Idade inicial (mulheres)		34,30	33,30	35,30
	% com idade >35 anos		39,90%	35,20%	44,80%
	% de obesos		13,10%	10,10%	16,70%
	SLEDAI ≥ 12 (Índice de Atividade de Doença do LES)		34,30%	29,80%	39,10%
	Peso médio		67,35	53,88	80,82
Distribuição basal do escore SUCC/ACR (Colaboração Clínica Internacional de Lúpus Sistêmico / Faculdade Americana de Reumatologia)	SDI 0 (Índice de dano SUCC/ACR)	Sem DCV	63,90%	75,40%	45,70%
	SDI 1 (Índice de dano SUCC/ACR)	Com DCV	2,60%	1,40%	4,60%
		Sem DCV	18,30%	14,70%	22,30%
	SDI 2 (Índice de dano SUCC/ACR)	Com DCV	1,10%	0,40%	2,50%
		Sem DCV	7,40%	5,20%	10,30%
	SDI 3 (Índice de dano SUCC/ACR)	Com DCV	0,50%	0,10%	1,50%
		Sem DCV	3,20%	1,80%	5,30%
	SDI 4 (Índice de dano SUCC/ACR)	Com DCV	0,20%	0,00%	1,10%
	Sem DCV	1,40%	0,60%	3,00%	
	SDI 5 (Índice de dano SUCC/ACR)	Com DCV	0,20%	0,00%	1,00%
		Sem DCV	1,20%	0,40%	2,70%
Características da população no final do ano 1	Respondedores a belimumabe	SLEDAI (média) (Índice de Atividade de Doença do LES)	4,460000	4,12	4,85
		Uso médio de corticoides (mg)	8,800000	7,90	9,87
		Exacerbação (flare) leve/moderado (média)	1,600000	1,35	1,93
		Exacerbação (flare) grave (média)	0,080000	0,05	0,18
		Média SF-6D (Índice de saúde formulário curto de 6 dimensões)	0,710000	0,69	0,73
		% em uso de imunossupressores	0,364000	0,28	0,45
		% em uso de antimaláricos	0,570000	0,48	0,66
	Não respondedores a belimumabe	SLEDAI (média) (Índice de Atividade de Doença do LES)	8,210000	7,64	8,86
		Uso médio de corticoides (mg)	10,610000	9,69	11,68
		Exacerbação (flare) leve/moderado (média)	2,670000	2,39	3,01
		Exacerbação (flare) grave (média)	1,570000	1,24	2,08
		Média SF-6D (Índice de saúde formulário curto de 6 dimensões)	0,660000	0,64	0,68
		% em uso de imunossupressores	0,345000	0,28	0,41
		% em uso de antimaláricos	0,704000	0,64	0,76
	Tratamento Padrão	SLEDAI (média) (Índice de Atividade de Doença do LES)	8,210000	7,64	8,86
		Uso médio de corticoides (mg)	10,610000	9,69	11,68
		Exacerbação (flare) leve/moderado (média)	2,670000	2,39	3,01
		Exacerbação (flare) grave (média)	1,570000	1,24	2,08
		Média SF-6D (Índice de saúde formulário curto de 6 dimensões)	0,660000	0,64	0,68
		% em uso de imunossupressores	0,345000	0,28	0,41
		% em uso de antimaláricos	0,7040	0,64	0,76
% de descontinuação	Belimumabe IV	Ano 1	8,29%	5,01%	12,80%
		Ano 2-5	6,82%	5,47%	8,32%
		Ano 6+	9,65%	7,54%	11,98%
% de respondedores	Belimumabe IV		63,21%	56,25%	69,78%
Modelo SMA (SLEDAI médio ajustado)	Em tratamento com belimumabe	Intercepto	0,733400	0,2980	1,1688
		Log (idade)	0,000000	0,0000	0,0000
		SMA no ano anterior	0,750100	0,5898	0,9104
		SDI Total (Índice de dano SUCC/ACR)	0,000000	0,0000	0,0000

	Tratamento com belimumabe descontinuado	Intercepto	3,962800	3,0791	4,8465
		Log (idade)	-0,802000	-1,0335	-0,5705
		SMA no ano anterior	0,687300	0,6604	0,7142
		SDI Total (Índice de dano SLICC/ACR)	0,040500	0,0000	0,0834
	Tratamento padrão	Intercepto	3,962800	3,0791	4,8465
		Log (idade)	-0,802000	-1,0335	-0,5705
		SMA no ano anterior	0,687300	0,6604	0,7142
		SDI Total (Índice de dano SLICC/ACR)	0,040500	0,0000	0,0834
Probabilidade anual de mudança no escore SDI total (Índice de dano SLICC/ACR)	Belimumabe	Aumento de 1 SDI (Índice de dano SLICC/ACR)	3,29%	2,47%	4,29%
		Aumento de 2+ SDI (Índice de dano SLICC/ACR)	0,21%	0,06%	0,55%
	Tratamento padrão	Aumento de 1 SDI (Índice de dano SLICC/ACR)	6,04%	4,91%	7,34%
		Aumento de 2+ SDI (Índice de dano SLICC/ACR)	2,66%	1,93%	3,57%
Prob. anual de DCV pelo escore SDI (Índice de dano SLICC/ACR)	Belimumabe		0,009245	0,002724	0,023826
	Tratamento padrão		0,009245	0,002724	0,023826
Número de exacerbações (flares) leve/moderado (Modelo Lognormal TFA)	Belimumabe	Intercepto	0,697000	0,415745	0,978255
		SMA no ano corrente (seno inverso)	-0,409000	-0,532282	-0,285718
		Log (ano)	0,000000	0,000000	0,000000
		Log (escala)	0,164000	0,087757	0,240243
	Tratamento padrão	Intercepto	0,438800	0,347858	0,529742
		SMA no ano corrente (seno inverso)	-0,405300	-0,437639	-0,372961
		Log (ano)	0,075200	0,046781	0,103619
		Log (escala)	-0,203300	-0,225840	-0,180760
Número de exacerbações (flares) grave (Modelo Lognormal TFA)	Belimumabe	Intercepto	5,703800	3,931601	7,475999
		SMA no ano corrente (seno inverso)	-1,114600	-1,659862	-0,569338
		Log (ano)	0,087100	0,000000	0,198230
		% em uso de imunossupressores	-0,985200	-1,707839	-0,262561
		Log (escala)	0,528600	0,329272	0,727928
	Tratamento Padrão	Intercepto	1,389700	1,267398	1,512002
		SMA no ano corrente (seno inverso)	-0,501400	-0,546283	-0,456517
		Log (ano)	0,075900	0,041601	0,110199
		% em uso de imunossupressores	-0,293500	-0,369155	-0,217845
		Log (escala)	-0,088500	-0,117115	-0,059885
Dose média de corticoides (mg)	Belimumabe	Intercepto	3,205500	1,051903	5,359119
		Log (ano)	-0,817400	-1,244622	-0,390078
		SMA no ano corrente	0,406100	0,000000	0,850785
		% com idade >35 anos basal	1,803700	0,000000	4,029987
		SMA no ano corrente e % com idade >35 anos basal	-0,460300	-0,917962	-0,002658
	Tratamento padrão	Intercepto	4,976300	3,987302	5,965298
		Log (ano)	-1,088700	-1,482261	-0,695139
		SMA no ano corrente	0,702200	0,592050	0,812350
		% com idade >35 anos basal	-1,581200	-2,433980	-0,728420
		SMA no ano corrente e % com idade >35 anos basal	0,000000	0,000000	0,000000
Razão de risco para mortalidade	Intercepto		1,753958	1,144163	2,735365
	Por unidade de SMA total		1,161000	1,102400	1,222100

		Dose média diária de prednisona (mg/dia)	1,073000	1,046200	1,099600
		Por SDI total (Índice de dano SLICC/ACR)	1,110000	1,005400	1,224600
Aumento de mortalidade Lupus Eritematoso Sistêmico (versus pop. geral)			2,400000	2,300000	2,500000
Modelo de características da população (Regressão logística anual)	Belimumabe	% em uso de imunossupressores	-0,047900	-0,098075	0,000000
		% em uso de antimaláricos	0,000000	0,000000	0,000000
	Tratamento padrão	% em uso de imunossupressores	-0,027500	-0,045453	-0,009547
		% em uso de antimaláricos	0,00	0,00	0,00
Tempo máximo em tratamento	Belimumabe IV		0,00	1,00	10,00
Custo de administração IV	Hospitalar		R\$132,65	R\$106,12	R\$159,18
	Ambulatorial		R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Custo de medicamentos	Tratamento padrão	Corticosteroide	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
		Antimaláricos	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
		Imunossupressores	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
		AINEs	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Custo médio direto	Custo médico base		R\$3.166,49	R\$2.533,19	R\$3.799,79
	Por ano (multiplicador)		0,00	R\$0,00	R\$0,00
	Por unidade de SDI (multiplicador) (Índice de dano SLICC/ACR)		0,00	R\$0,00	R\$0,00
	Por unidade de SMA (multiplicador)		0,00	R\$0,00	R\$0,00
	Por exacerbação (flare) leve/moderado (multiplicador)		0,00	R\$0,00	R\$0,00
	Por exacerbação (flare) (multiplicador)		0,00	R\$0,00	R\$0,00
	Por ano (aditivo)		R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
	Por unidade de SDI (aditivo) (Índice de dano SLICC/ACR)		R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
	Por unidade de SMA (aditivo)		R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
	Por exacerbação (flare) leve/moderado (aditivo)		R\$20.572,84	R\$16.458,27	R\$24.687,41
	Por exacerbação (flare) grave (aditivo)		R\$41.442,74	R\$33.154,19	R\$49.731,29
Modelo de utilidade (HRQoL)	Intercepto		0,911200	0,826726	0,995674
	Idade		-0,007740	-0,011680	-0,003800
	Idade ²		0,000068	0,000024	0,000112
	SMA		-0,003140	-0,004649	-0,001631
	Obesidade		-0,032600	-0,052592	-0,012608
	SLEDAI basal ≥ 12 (Índice de Atividade de Doença do LES)		0,028800	0,007044	0,050556
	Total de exacerbações (flares)		-0,006320	-0,010789	-0,001851
	Dose de esteroides no ano anterior		-0,000876	-0,001570	-0,000182
	Escore SDI total (Índice de dano SLICC/ACR)		-0,007780	-0,013287	-0,002273
	SDI dano cardiovascular (Índice de dano SLICC/ACR)		-0,027900	-0,060827	0,000000
	Taxa de desconto	Custo		5,00%	0,00%
Efetividade		5,00%	0,00%	10,00%	

APÊNDICE 2. PARÂMETROS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

Tabela 27. Parâmetros da análise de sensibilidade probabilística.

Variável			Distribuição	Média	Erro padrão
Características basais	% de homens		Beta	5,80%	1,20%
	Idade inicial (homens)		Gamma	34,3	0,5100
	Idade inicial (mulheres)		Gamma	34,3	0,5100
	% com idade >35 anos		Beta	39,90%	2,50%
	% de obesos		Beta	13,10%	1,70%
	SLEDAI ≥ 12 (Índice de Atividade de Doença do LES)		Beta	34,30%	2,40%
	Peso médio		Gamma	67,35	0,7500
Distribuição basal do escore SLICC/ACR (Colaboração Clínica Internacional de Lúpus Sistêmico / Faculdade Americana de Reumatologia)	SDI 0 (Índice de dano SLICC/ACR)	Sem DCV	Beta	63,90%	2,40%
	SDI 1 (Índice de dano SLICC/ACR)	Com DCV	Beta	2,60%	0,80%
		Sem DCV	Beta	18,30%	1,90%
	SDI 2 (Índice de dano SLICC/ACR)	Com DCV	Beta	1,10%	0,50%
		Sem DCV	Beta	7,40%	1,30%
	SDI 3 (Índice de dano SLICC/ACR)	Com DCV	Beta	0,50%	0,40%
		Sem DCV	Beta	3,20%	0,90%
	SDI 4 (Índice de dano SLICC/ACR)	Com DCV	Beta	0,20%	0,30%
		Sem DCV	Beta	1,40%	0,60%
Características da população no final do ano 1	Respondedores a belimumabe	SDI 5 (Índice de dano SLICC/ACR)	Com DCV	0,20%	0,30%
		Sem DCV	Beta	1,20%	0,60%
		SLEDAI (média) (Índice de Atividade de Doença do LES)	Gamma	4,46	0,1800
		Uso médio de corticoides (mg)	Gamma	8,80	0,4900
		Exacerbação (flare) leve/moderada (média)	Gamma	1,60	0,1400
		Exacerbação (flare) grave (média)	Gamma	0,08	0,0300
		Média SF-6D (Índice de saúde formulário curto de 6 dimensões)	Beta	0,71	0,0100
	Não respondedores a belimumabe	% em uso de imunossupressores	Beta	0,36	0,0430
		% em uso de antimaláricos	Beta	0,57	0,0450
		SLEDAI (média) (Índice de Atividade de Doença do LES)	Gamma	8,21	0,3100
		Uso médio de corticoides (mg)	Gamma	10,61	0,5000
		Exacerbação (flare) leve/moderada (média)	Gamma	2,67	0,1600
		Exacerbação (flare) grave (média)	Gamma	1,57	0,2000
		Média SF-6D (Índice de saúde formulário curto de 6 dimensões)	Beta	0,66	0,0100
	Tratamento Padrão	% em uso de imunossupressores	Beta	0,35	0,0330
		% em uso de antimaláricos	Beta	0,70	0,0320
		SLEDAI (média) (Índice de Atividade de Doença do LES)	Gamma	8,21	0,3100
		Uso médio de corticoides (mg)	Gamma	10,61	0,5000
		Exacerbação (flare) leve/moderada (média)	Gamma	2,67	0,1600
		Exacerbação (flare) grave (média)	Gamma	1,57	0,2000
		Média SF-6D (Índice de saúde formulário curto de 6 dimensões)	Beta	0,66	0,0100
% de descontinuação	Belimumabe IV	% em uso de imunossupressores	Beta	0,35	0,0330
		% em uso de antimaláricos	Beta	0,70	0,0320
		Ano 1	Beta	8,29%	2,00%
		Ano 2-5	Beta	6,82%	0,73%
		Ano 6+	Beta	9,65%	1,13%

% de respondedores	Belimumabe IV		Beta	63,21%	3,46%
			Beta	0,00%	3,46%
Modelo SMA	Em tratamento com belimumabe	Intercepto	Normal	0,7334	0,2221
		Log (idade)	Normal	0	0,0000
		SMA no ano anterior	Normal	0,7501	0,0818
		SDI Total (Índice de dano SLICC/ACR)	Normal	0	0,0000
	Tratamento com belimumabe descontinuado	Intercepto	Normal	3,9628	0,4509
		Log (idade)	Normal	-0,802	0,1181
		SMA no ano anterior	Normal	0,6873	0,0137
		SDI Total (Índice de dano SLICC/ACR)	Normal	0,0405	0,0219
	Tratamento padrão	Intercepto	Normal	3,9628	0,4509
		Log (idade)	Normal	-0,802	0,1181
		SMA no ano anterior	Normal	0,6873	0,0137
		SDI Total (Índice de dano SLICC/ACR)	Normal	0,0405	0,0219
Probabilidade anual de mudança no escore SDI total (Índice de dano SLICC/ACR)	Belimumabe	Aumento de 1 SDI (Índice de dano SLICC/ACR)	Beta	3,29%	0,47%
		Aumento de 2+ SDI (Índice de dano SLICC/ACR)	Beta	0,21%	0,13%
	Tratamento padrão	Aumento de 1 SDI (Índice de dano SLICC/ACR)	Beta	6,04%	0,62%
		Aumento de 2+ SDI (Índice de dano SLICC/ACR)	Beta	2,66%	0,42%
Prob. anual de DCV pelo escore SDI (Índice de dano SLICC/ACR)	Belimumabe		Beta	0,009245	0,0055
	Tratamento padrão		Beta	0,009245	0,0055
Número de flare leve/moderado (Modelo Lognormal TFA)	Belimumabe	Intercepto	Normal	0,697	0,1435
		SMA no ano corrente (seno inverso)	Normal	-0,409	0,0629
		Log (ano)	Normal	0	0,0000
		Log (escala)	Normal	0,164	0,0389
	Tratamento padrão	Intercepto	Normal	0,4388	0,0464
		SMA no ano corrente (seno inverso)	Normal	-0,4053	0,0165
		Log (ano)	Normal	0,0752	0,0145
		Log (escala)	Normal	-0,2033	0,0115
Número de flare severo (Modelo Lognormal TFA)	Belimumabe	Intercepto	Normal	5,7038	0,9042
		SMA no ano corrente (seno inverso)	Normal	-1,1146	0,2782
		Log (ano)	Normal	0,0871	0,0567
		% em uso de imunossupressores	Normal	-0,9852	0,3687
		Log (escala)	Normal	0,5286	0,1017
	Tratamento Padrão	Intercepto	Normal	1,3897	0,0624
		SMA no ano corrente (seno inverso)	Normal	-0,5014	0,0229
		Log (ano)	Normal	0,0759	0,0175
		% em uso de imunossupressores	Normal	-0,2935	0,0386
		Log (escala)	Normal	-0,0885	0,0146
Dose média de corticoides (mg)	Belimumabe	Intercepto	Normal	3,2055	1,0987
		Log (ano)	Normal	-0,8174	0,2180
		SMA no ano corrente	Normal	0,4061	0,2269
		% com idade >35 anos basal	Normal	1,8037	1,1359
		SMA no ano corrente e % com idade >35 anos basal	Normal	-0,4603	0,2335
		Intercepto	Normal	4,9763	0,5046

	Tratamento padrão	Log (ano)	Normal	-1,0887	0,2008
		SMA no ano corrente	Normal	0,7022	0,0562
		% com idade >35 anos basal	Normal	-1,5812	0,4351
		SMA no ano corrente e % com idade >35 anos basal	Normal	0	0,0000
Razão de risco para mortalidade	Intercepto		Log Normal	1,75396	0,4133
	Por unidade de SMA total		Log Normal	1,1610	0,0305
	Dose média diária de prednisona (mg/dia)		Log Normal	1,0730	0,0136
	Por SDI total (Índice de dano SLICC/ACR)		Log Normal	1,1100	0,0559
Aumento de mortalidade Lupus Eritematoso Sistêmico (versus pop. geral)			Log Normal	2,40	0,0510
Modelo de características da população (Regressão logística anual)	Belimumabe	% em uso de imunossupressores	Normal	-0,0479	0,0256
		% em uso de antimaláricos	Normal	0	0,0000
	Tratamento padrão	% em uso de imunossupressores	Normal	-0,0275	0,0092
		% em uso de antimaláricos	Normal	0	0,0000
Tempo máximo em tratamento	Belimumabe IV		Gamma	0	0,60
			Gamma	0	0,60
Custo de administração IV	Hospitalar		Log Normal	R\$132,65	R\$26,53
	Ambulatorial		Log Normal	R\$0,00	R\$0,00
			Log Normal	R\$0,00	R\$0,00
Custo de medicamentos	Tratamento padrão	Corticosteroide	Log Normal	R\$0,00	R\$0,00
		Antimaláricos	Log Normal	R\$0,00	R\$0,00
		Imunossupressores	Log Normal	R\$0,00	R\$0,00
		AINEs	Log Normal	R\$0,00	R\$0,00
Custo médio direto	Custo médico base		Log Normal	R\$3.166,49	R\$633,30
	Por ano (multiplicador)		Log Normal	R\$0,00	0,00%
	Por unidade de SDI (multiplicador) (Índice de dano SLICC/ACR)		Log Normal	R\$0,00	0,00%
	Por unidade de SMA (multiplicador)		Log Normal	R\$0,00	0,00%
	Por exacerbação (flare) leve/moderado (multiplicador)		Log Normal	R\$0,00	0,00%
	Por exacerbação (flare) (multiplicador)		Log Normal	R\$0,00	0,00%
	Por ano (aditivo)		Normal	R\$0,00	R\$0,00
	Por unidade de SDI (aditivo) (Índice de dano SLICC/ACR)		Normal	R\$0,00	R\$0,00
	Por unidade de SMA (aditivo)		Normal	R\$0,00	R\$0,00
	Por exacerbação (flare) leve/moderado (aditivo)		Normal	R\$20.572,84	R\$4.114,57
Por exacerbação (flare) grave (aditivo)		Normal	R\$41.442,74	R\$8.288,55	
Modelo de utilidade (HRQoL)	Intercepto		Normal	0,9112	0,0431
	Idade		Normal	-0,00774	0,0020
	Idade²		Normal	0,0000679	0,0000
	SMA		Normal	-0,00314	0,0008
	Obesidade		Normal	-0,0326	0,0102
	SLEDAI basal ≥ 12 (Índice de Atividade de Doença do LES)		Normal	0,0288	0,0111
	Total de exacerbações (flares)		Normal	-0,00632	0,0023
	Dose de esteroides no ano anterior		Normal	-0,000876	0,0004
	Escore SDI total (Índice de dano SLICC/ACR)		Normal	-0,00778	0,0028
	SDI dano cardiovascular (Índice de dano SLICC/ACR)		Normal	-0,0279	0,0168