

[DADOS GERAIS DA PROPOSTA]

Data de envio do FormRol: 07/03/2025
Protocolo: 2025.2.000257
Nome da tecnologia em saúde: belimumabe
Tipo de formulário: Medicamentos
Tipo de proposta de atualização: Incorporação de nova tecnologia em saúde ou nova indicação de uso no Rol

[PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - PAR]**O MEDICAMENTO POSSUI REGISTRO VÁLIDO NA ANVISA?**

Sim

A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA ESTÁ PREVISTA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?

Sim

SERÁ APRESENTADA UMA DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO?

Sim

Nº DE REGISTRO NA ANVISA:

101070295

PRINCÍPIO ATIVO DO MEDICAMENTO:

belimumabe

NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO:

Benlysta®

NOME DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO:

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

VENCIMENTO DO REGISTRO:

11/2027

APRESENTAR A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NO ÂMBITO DA SAÚDE SUPLEMENTAR, ESTABELECENDO, OBRIGATORIAMENTE, A LINHA DE TRATAMENTO, A FASE OU ESTÁGIO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE EM QUE A TECNOLOGIA SERÁ UTILIZADA. ATENÇÃO: APENAS UMA LINHA DE TRATAMENTO, FASE OU ESTÁGIO POR FORMULÁRIO ELETRÔNICO.

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

MOTIVAÇÃO PARA APRESENTAÇÃO PARA A PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO:

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica que se caracteriza pela inflamação microvascular, com geração de autoanticorpos, principalmente anticorpos antinucleares. Apesar de acometer pessoas de diferentes idades e sexos, mais de 90% dos novos pacientes com LES são mulheres em idade fértil. Por afetar múltiplos sistemas, os sintomas do LES variam amplamente, assim como seu curso e gravidade.

O LES também é caracterizado por períodos de remissões e recidivas. Tais recidivas são denominadas flares e definidas por consenso internacional como um aumento mensurável na atividade da doença em um ou mais órgãos envolvendo novo ou piora de sinal e sintoma clínico e/ou medidas laboratoriais. A ocorrência de flares está associada a maior frequência de hospitalização e dano aos órgãos e sistemas, e com isso a pior prognóstico e maior mortalidade nesses pacientes. Ainda, a atividade da doença e o dano ao órgão estão associados a pior qualidade de vida e maior impacto econômico. Assim, é importante que as terapias para o LES sejam capazes de reduzir ou prevenir a ocorrência de flares, controlar a atividade da doença e manter a remissão.

Não há atualmente uma abordagem terapêutica estabelecida para o tratamento de pacientes com LES no sistema suplementar de saúde brasileiro (SSS). No entanto, guidelines da América Latina e da Europa recomendam o uso de terapias adjuvantes, ou seja, associadas ao tratamento padrão - dentre elas, os imunobiológicos - para o melhor controle da doença em pacientes que possuem LES ativo, mesmo em uso de imunossuppressores, antimaláricos, esteroides e/ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

Embora sejam considerados como o tratamento padrão, nem sempre são capazes de controlar a atividade da doença com uma dose segura e estão associados a eventos adversos significativos, como é o caso dos corticosteroides. Seu uso em doses mais elevadas por períodos prolongados pode levar a acúmulo de danos aos órgãos e risco de comorbidades.

Considerando que os principais objetivos do tratamento do LES são a manutenção da remissão clínica e do controle da atividade da doença, evitando a ocorrência de flares, e dano aos órgãos, é possível afirmar que há uma necessidade médica não atendida no âmbito do SSS, visto que atualmente não há uma terapia específica para o tratamento desses pacientes.

Sendo assim, Benlysta® (belimumabe), um anticorpo monoclonal totalmente humano IgG1 λ que se liga ao BLYS solúvel e atua sobre a função das células B, em combinação com terapia padrão, se faz uma alternativa para o tratamento adjuvante para pacientes adultos com LES ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença e que estejam em uso de terapia padrão no contexto da saúde suplementar.

APRESENTAR A 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 imunossuppressores (azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato, ciclofosfamida entre outros).

O PREÇO DO MEDICAMENTO ESTÁ LISTADO NA TABELA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS - CMED?

Sim

PREÇO MÁXIMO CMED - PF 18%:

3.279,27

CÓDIGO GGREM DA APRESENTAÇÃO CORRESPONDENTE AO PREÇO INFORMADO:

510613030050102

[PROBLEMA DE SAÚDE]**DESCRIÇÃO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica que se caracteriza pela inflamação microvascular, com geração de autoanticorpos, principalmente anticorpos antinucleares. Apesar de acometer pessoas de diferentes idades e sexos, mais de 90% dos novos pacientes com LES são mulheres em idade fértil. Por afetar múltiplos sistemas, os sintomas do LES variam amplamente, assim como seu curso e gravidade.

O LES também é caracterizado por períodos de remissões e recidivas. Tais recidivas são denominadas flares e definidas por consenso internacional como um aumento mensurável na atividade da doença em um ou mais órgãos envolvendo novo ou piora de sinal e sintoma clínico e/ou medidas laboratoriais. A ocorrência de flares está associada a maior frequência de hospitalização e dano aos órgãos e sistemas, e com isso a pior prognóstico e maior mortalidade nesses pacientes. Ainda, a atividade da doença e o dano ao órgão estão associados a pior qualidade de vida e maior impacto econômico. Por isso, um dos principais objetivos do tratamento do LES é prevenir a ocorrência de flares.

DIAGNÓSTICO - PADRÃO OURO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) publicado em 2022 pelo Ministério da Saúde, o diagnóstico do LES, primeiramente, é realizado com base na anamnese, no exame físico completo e na realização de exames laboratoriais. Tais exames podem complementar os achados clínicos do LES e devem ser solicitados de acordo com a avaliação clínica individual. São eles: hemograma completo com contagem de plaquetas; contagem de reticulócitos; teste de Coombs direto; velocidade de hemossedimentação (VHS); proteína C reativa; eletroforese de proteínas; aspartato-aminotransferase (AST/TGO); alanina-aminotransferase (ALT/TGP); fosfatase alcalina; bilirrubinas total e frações; desidrogenase láctica; ureia e creatinina; eletrólitos (cálcio, fósforo, sódio, potássio e cloro); exame qualitativo de urina (EQU); complementos (CH50, C3 e C4); albumina sérica; proteinúria de 24 horas; VDRL (Venereal Disease Research Laboratory); e avaliação de autoanticorpos (FAN, anti-DNA nativo, anti-Sm, anticardiolipina IgG e IgM, anticoagulante lúpico, anti-La/SSB, anti-Ro/SSA e anti-RNP).

Há ainda o critério de classificação de LES proposto pelo American College of Rheumatology (ACR) em sua versão mais recente, publicada em 2019. Neste critério, o paciente deve apresentar anticorpo antinuclear positivo pelo menos uma vez, para ser obrigatoriamente avaliado para a classificação do LES. A partir disso, ele é avaliado considerando sete domínios clínicos e três imunológicos, que tem peso de dois a dez pontos. O paciente que apresentar pelo menos dez pontos pode ser classificado com LES.

TRATAMENTO - CONJUNTO DE INTERVENÇÕES EM SAÚDE ATUALMENTE UTILIZADO NO MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

Segundo o PCDT de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) de 2022, o tratamento da doença é dividido em medicamentoso e não medicamentoso. Dentre os tratamentos medicamentosos cobertos pelo PCDT estão: cloroquina, hidroxicloroquina, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato, micofenolato de mofetila e talidomida.

O documento sinaliza que os principais medicamentos utilizados são os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e os corticosteroides. Seu uso é independente do órgão ou sistema afetado pelo LES. Dessas duas classes, os corticosteroides são os mais usados e suas doses variam de acordo com a gravidade da doença. Como já mencionado, os corticosteroides apresentam inúmeros efeitos colaterais e, por isso, devem ser utilizados na menor dose efetiva para o controle da atividade da doença e, assim que possível, reduzidos gradualmente até a suspensão. Os imunossupressores, tais como a azatioprina e o metotrexato são utilizados nos pacientes em uso de antimaláricos que não conseguem reduzir a dose dos corticosteroides, sendo eles utilizados em associação pela sua comprovada ação poupadora de esteroides.

A talidomida é recomendada em casos de lesões cutâneas refratárias. Já a ciclofosfamida é recomendada para pacientes com manifestações neuropsiquiátricas, pulmonares, hematológicas e renais graves, enquanto a ciclosporina tem seu uso indicado para pacientes com nefrite lúpica. O micofenolato de mofetila é utilizado para terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classes III a V. Por fim, o danazol é recomendado para pacientes com manifestações hematológicas refratárias ao uso de corticosteroides.

De acordo com o guideline mais recente da European League Against Rheumatism (EULAR), publicado em 2023, para o manejo do LES ativo, o uso de belimumabe em adjuvância é recomendado em pacientes com resposta inadequada ao tratamento padrão (combinações de hidroxicloroquina e corticosteroides, com ou sem agentes imunossupressores), definida como atividade residual da doença que não permite redução gradual de corticosteroides e/ou recaídas frequentes.

PROGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica que necessita de tratamento ao longo da vida do paciente de forma a controlar a atividade da doença. De fato, a ocorrência de flares leva a pior prognóstico e maior mortalidade nesses pacientes, além de maior frequência de hospitalização e dano aos órgãos e sistemas. Ainda, a atividade da doença e o dano ao órgão estão associados a pior qualidade de vida. Adicionalmente, o uso de medicamentos do tratamento padrão como os corticosteroides está associado a alta toxicidade. Assim, as causas de morte no LES podem estar associadas à atividade da doença e às complicações do seu tratamento, além de outras causas não relacionadas diretamente com a patologia.

Pior prognóstico é reconhecidamente associado ao acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC). No que se refere às causas de óbito relacionadas com o tratamento do LES, a infecção, frequentemente associada à imunossupressão, tem sido implicada como a principal causa.

As taxas de sobrevida em uma casuística de 509 pacientes brasileiros com LES foram de 96%, 93%, 88%, 80% e 75%, observando-se a proporção de pacientes que sobreviveram após 1, 2, 5, 10 e 20 anos de seguimento, respectivamente, sendo comparável às maiores séries que tratam de sobrevida. (Appenzeller A & Costallat LTL. Rev Bras Reumatol, v. 44, n. 3, p. 198-205, 2004).

QUAL A INCIDÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

Um estudo realizado em Natal, calculou uma incidência de lúpus eritematoso sistêmico (LES) de 8,7 por 100 mil pessoas-ano. (REF: Pereira Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). Lupus. 2002;11(8):528–32.)

QUAL A PREVALÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

A prevalência de lúpus eritematoso sistêmico (LES) no Brasil foi de 98 casos por 100 mil habitantes. (REF: Senna ÉR, Barros ANALPDE, 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;31(3):594–7).

QUAL A TAXA DE MORTALIDADE DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

Um estudo Brasileiro que coletou dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SUS) entre 2002 e 2011 reportou que a mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico (LES) no Brasil foi de 4,76 óbitos por 100.000 habitantes, o que representou 8.716 relatos de óbitos no período.

(REF: Costi LR, Iwamoto HM, Neves DC de O, Caldas CAM. Mortality from systemic erythematosus lupus in Brazil: evaluation of causes according to the government health database. Rev Bras Reumatol . 2017;57(6):574–582.)

A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE) PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO É CONSTITUÍDA POR UM GRUPO ESPECÍFICO DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE?

Sim

DEFINIR A POPULAÇÃO-ALVO PARA A UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.

Pacientes adultos (= 18 anos de idade) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar da terapia padrão.

CONSIDERANDO O TOTAL DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE, INFORMAR O PERCENTUAL DE PACIENTES QUE PERTENCE A POPULAÇÃO-ALVO.

Os pacientes elegíveis a belimumabe são adultos (=18 anos de idade) com LES que apresentam alto grau de atividade da doença apesar do uso do tratamento padrão (sem nefrite lúpica ativa grave ou lúpus ativo grave no sistema nervoso central).

A população-alvo representa cerca de 16,7% da população total com LES (44.738 pacientes com LES, sendo 41.090 prevalentes e 3.648 incidentes). Assim, estima-se que 7.483 pacientes sejam elegíveis no ano 1 (6.848 prevalente e 636 incidentes).

EM COMPARAÇÃO AO CENÁRIO ATUAL, CASO IMPLEMENTADA, COMO A PAR IMPACTARÁ A ATUAL LINHA DE CUIDADO/MANEJO CLÍNICO DO PACIENTE? QUAIS SERÃO OS BENEFÍCIOS DESSA IMPLEMENTAÇÃO PARA OS PACIENTES? *

Atualmente, não há terapias incorporadas para tratamento específico do lúpus eritematoso sistêmico (LES) pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), e os pacientes adquirem os medicamentos da terapia padrão com recursos próprios.

Os pacientes têm sido tratados com imunossupressores, glicocorticoides e antimaláricos com o objetivo de controlar a resposta imunológica e inflamatória da doença. Destaca-se que apesar de bem estabelecidos como terapia padrão, tais medicamentos muitas vezes não alcançam eficácia ótima e o paciente mantém a doença persistentemente ativa ou flares recorrentes e muitos apresentam perfil importante de toxicidade.

Assim, Benlysta® (belimumabe), um anticorpo monoclonal totalmente humano IgG1, aprovado pela ANVISA apresenta-se como uma importante opção de tratamento, em combinação com a terapia padrão, para pacientes adultos (=18 anos de idade) com LES que apresentam alto grau de atividade da doença apesar do uso do tratamento padrão no contexto da saúde suplementar, conforme demonstrado pelo perfil de eficácia robusto nos estudos clínicos. Belimumabe demonstrou consistência na tolerabilidade e perfil de eventos adversos nos estudos, com dados de segurança de longo prazo.

QUAL O IMPACTO ESPERADO DA PAR QUANTO À DEMANDA ANUAL DA TECNOLOGIA (QUANTIDADES ANUAIS DE SOLICITAÇÕES/EFETIVA UTILIZAÇÃO) PELOS BENEFICIÁRIOS DA SAÚDE SUPLEMENTAR? JUSTIFIQUE. *

A partir da estimativa de pacientes elegíveis calculada no impacto orçamentário, temos: Ano 1: 7.483; Ano2: 7.874; Ano 3: 8.269; Ano 4: 8.667 e Ano 5: 9.068 pacientes.

[TECNOLOGIA EM SAÚDE]**CLASSE TERAPÊUTICA DO MEDICAMENTO:**

L4X - OUTROS IMUNOSSUPRESSORES

FORMA FARMACÊUTICA DO MEDICAMENTO:

Embalagem com um frasco-ampola com 120 mg de belimumabe (80 mg/mL após a reconstituição) - pó liofilizado para solução para infusão intravenosa (IV); Embalagem com um frasco-ampola com 400 mg de belimumabe (80 mg/mL após a reconstituição) - pó liofilizado para solução para infusão IV;

VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Via intravenosa.

TRATA-SE DE ASSOCIAÇÃO MEDICAMENTOSA DESCRITA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?

Não

USO RESTRITO A HOSPITAIS (ADMINISTRAÇÃO PERMITIDA APENAS EM AMBIENTE HOSPITALAR), CONFORME DETERMINAÇÃO DA ANVISA?

Não

DESCREVER OS IMPACTOS/BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO MEDICAMENTO PARA MORBIMORTALIDADE E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADAS À DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

No ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III que avaliou a eficácia de belimumabe + terapia padrão (TP) frente ao placebo + TP por 52 semanas (Navarra, 2011), o tratamento com belimumabe foi significativamente superior ao comparador, visto que mais pacientes apresentaram maior taxa de resposta SRI na semana 52. Este desfecho contempla importantes critérios de resposta clínica como redução de pelo menos quatro pontos na pontuação SELENA-SLEDAI (definida como clinicamente significativa), nenhum novo escore de domínio de órgão BILAG A, não mais de um novo escore de domínio de órgão BILAG B e nenhuma piora no escore de PGA (aumento $<0,3$) na semana 52 em comparação com o baseline. Respostas significativamente maiores ao SRI foram observadas no grupo que recebeu belimumabe 10 mg/kg em cada visita até a semana 52, começando na semana 16. Além disso, significativamente mais pacientes no grupo belimumabe obtiveram melhora na pontuação SELENA-SLEDAI de pelo menos quatro pontos na semana 52, não tiveram piora da doença conforme avaliado por nenhum novo BILAG A ou não mais de um novo escore de domínio de órgão BILAG B na semana 52, apresentaram maior probabilidade de estabilização da doença (sem piora no escore de PGA), redução da taxa de flares (exacerbações) bem como aumento do tempo até a ocorrência de flare e redução da dose de prednisona. Na semana 52, observou-se aumento da pontuação do SF-36 demonstrando melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes que receberam belimumabe associado a TP versus TP. Outro ECR de fase III que avaliou belimumabe + TP por 76 semanas (Furie, 2011) também demonstrou que pacientes que receberam belimumabe associado a TP responderam mais no desfecho de SRI na semana 52, bem como a duração da resposta nos respondedores comparado ao grupo em TP. Também se observou maior redução de ≥ 4 pontos na pontuação SELENA-SLEDAI na semana 52 versus placebo, redução de prednisona e redução do risco de flares. Em ambos os estudos, durante as semanas de tratamento e seguimento, a ocorrência de eventos adversos (EAs), EAs graves (incluindo infecções), anormalidades laboratoriais e interrupções devido a EAs foram semelhantes nos grupos belimumabe e placebo. Outros estudos clínicos incluídos bem como as metanálises corroboram os achados dos estudos aqui mencionados.

DESCREVER OS EVENTOS ADVERSOS/EFEITOS INDESEJÁVEIS/RISCOS RELACIONADOS À UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO, DETERMINANDO FREQUÊNCIA E GRAVIDADE:

Os eventos adversos (EAs) relacionados ao tratamento (de todos os graus) foram de 92% no grupo de pacientes que receberam belimumabe + terapia padrão e no grupo placebo + terapia padrão no ensaio clínico randomizado (ECR) BLISS-52 (Navarra, 2011). A frequência de EAs graves foi de 14% e 13% nos grupos belimumabe e placebo, respectivamente. Ao todo, ocorreram sete óbitos, dos quais 1% (n=4) foram no grupo belimumabe e 1% (n=3) no grupo placebo.

No BLISS-76 (Furie, 2011), EAs relacionados ao tratamento (de todos os graus) foram de 92,7% no grupo de pacientes que receberam belimumabe + terapia padrão e 92,0% no grupo placebo + terapia padrão. A frequência de EAs graves foi de 22,3% e 19,6% nos grupos belimumabe e placebo, respectivamente. Ao todo, ocorreu um óbito no grupo belimumabe (0,4%).

Sendo assim, não houve diferença significativa em relação aos EAs observados entre os grupos de tratamento.

EXISTE A NECESSIDADE DE OUTRAS TECNOLOGIAS DE APOIO (DIAGNÓSTICO OU TERAPÊUTICO) PARA VIABILIZAR A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO (POR EXEMPLO, TESTE DIAGNÓSTICO PARA DETECÇÃO DE MARCADOR TUMORAL).

Não

DE FORMA SINTÉTICA, COMO A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO SERÁ INSERIDA NA LINHA DE CUIDADO DO PACIENTE?

O belimumabe está sendo proposto na linha de cuidado para pacientes adultos (= 18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar do uso da terapia padrão.

PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA FOI AVALIADA PELA CONITEC?

Sim

RESULTADO DA AVALIAÇÃO PELA CONITEC:

Recomendação final desfavorável

CASO EXISTENTE, NÚMERO E TÍTULO DO RELATÓRIO CONITEC.

Relatório Nº 810 / 2023. Belimumabe intravenoso para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade apesar da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios.

CASO EXISTENTE, NÚMERO E DATA DE PUBLICAÇÃO DA PORTARIA QUE TORNA PÚBLICA A DECISÃO QUANTO A RECOMENDAÇÃO EMITIDA PELA CONITEC:

PORTARIA SECTICS/MS Nº 37, DE 28 DE JUNHO DE 2023

PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA ESTÁ INCLUÍDA EM UM PCDT (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE?

Não

[TECNOLOGIA ALTERNATIVA]

DEFINIR O COMPARADOR (TECNOLOGIA ALTERNATIVA) PRINCIPAL PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO. CONSIDERANDO A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA, SEMPRE QUE POSSÍVEL, O COMPARADOR PRINCIPAL DEVE SER UMA TECNOLOGIA CONTEMPLADA PELO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE:

Placebo + terapia padrão.

JUSTIFIQUE A ESCOLHA DO COMPARADOR PRINCIPAL:

Atualmente, o Rol da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANS) não contempla terapias específicas para o tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Por esse motivo, assumiu-se que o comparador seria o placebo associado à terapia padrão.

QUAIS SÃO OS GANHOS/BENEFÍCIOS (POR EXEMPLO, MAIOR EFICÁCIA/EFETIVIDADE, MENOR CUSTO, MAIOR ADESÃO ETC.) ESPERADOS DA UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO EM RELAÇÃO AO SEU COMPARADOR PRINCIPAL?

É esperado que o belimumabe proporcione ao paciente remissão (ou baixa atividade) da doença, alvos atuais do tratamento do LES, prevenção de flares e danos aos órgãos, assim como redução dos esteroides.

[EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS]**ESTRATÉGIA PICOT UTILIZADA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS NA LITERATURA CIENTÍFICA:****POPULAÇÃO:**

Pacientes adultos (=18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo e que estejam em uso de terapia padrão.

INTERVENÇÃO:

Belimumabe (Benlysta®) por via intravenosa (IV - 10 mg/kg/dose) no tratamento adjuvante à terapia padrão.

COMPARADOR:

Placebo + terapia padrão ou somente terapia padrão.

DESFECHOS (OUTCOMES):

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.

TIPOS DE ESTUDOS:

Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs).

AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS INCLUEM ESPECIFICAMENTE A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE)? JUSTIFIQUE.

Sim. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram pacientes que atendiam aos critérios da população-alvo.

A TECNOLOGIA É SEGURA? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.

Sim. O perfil de segurança de belimumabe associado a terapia padrão nos ECR incluídos mostrou-se semelhante ao grupo comparador. Os eventos adversos (EAs) relacionados ao tratamento (de todos os graus) foram de 92% no grupo de pacientes que receberam belimumabe + terapia padrão e no grupo placebo + terapia padrão no ensaio clínico randomizado (ECR) BLISS-52 (Navarra, 2011). A frequência de EAs graves foi de 14% e 13% nos grupos belimumabe e placebo, respectivamente. Ao todo, ocorreram sete óbitos, dos quais 1% (n=4) foram no grupo belimumabe e 1% (n=3) no grupo placebo. No BLISS-76 (Furie, 2011), EAs relacionados ao tratamento (de todos os graus) foram de 92,7% no grupo de pacientes que receberam belimumabe + terapia padrão e 92,0% no grupo placebo + terapia padrão. A frequência de EAs graves foi de 22,3% e 19,6% nos grupos belimumabe e placebo, respectivamente. Ao todo, ocorreu um óbito no grupo belimumabe (0,4%). Outras evidências apresentadas corroboram estes achados.

Sendo assim, não houve diferença significativa em relação aos EAs observados entre os grupos de tratamento.

A TECNOLOGIA É EFICAZ? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.

Sim. No ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III que avaliou a eficácia de belimumabe + terapia padrão (TP) frente ao placebo + TP por 52 semanas (Navarra, 2011), o tratamento com belimumabe foi significativamente superior ao comparador, visto que mais pacientes apresentaram maior taxa de resposta SRI na semana 52. Este desfecho contempla importantes critérios de resposta clínica como redução de pelo menos quatro pontos na pontuação SELENA-SLEDAI (definida como clinicamente significativa), nenhum novo escore de domínio de órgão BILAG A, não mais de um novo escore de domínio de órgão BILAG B e nenhuma piora no escore de PGA (aumento $<0,3$) na semana 52 em comparação com o baseline. Respostas significativamente maiores ao SRI foram observadas no grupo que recebeu belimumabe 10 mg/kg em cada visita até a semana 52, começando na semana 16. Além disso, significativamente mais pacientes no grupo belimumabe obtiveram melhora na pontuação SELENA-SLEDAI de pelo menos quatro pontos na semana 52, não tiveram piora da doença conforme avaliado por nenhum novo BILAG A ou não mais de um novo escore de domínio de órgão BILAG B na semana 52, apresentaram maior probabilidade de estabilização da doença (sem piora no escore de PGA), redução da taxa de flares (exacerbações) bem como aumento do tempo até a ocorrência de flare e redução da dose de prednisona. Na semana 52, observou-se aumento da pontuação do SF-36 demonstrando melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes que receberam belimumabe associado a TP versus a TP. Outro ECR de fase III que avaliou belimumabe + TP por 76 semanas (Furie, 2011) também demonstrou que pacientes que receberam belimumabe associado a TP responderam mais no desfecho de SRI na semana 52, bem como a duração da resposta nos respondedores comparado ao grupo em TP. Também se observou maior redução de = 4 pontos na pontuação SELENA-SLEDAI na semana 52 versus placebo, redução de prednisona e redução do risco de flares. Em ambos os estudos, durante as semanas de tratamento e seguimento, a ocorrência de eventos adversos (EAs), EAs graves (incluindo infecções), anormalidades laboratoriais e interrupções devido a EAs foram semelhantes nos grupos belimumabe e placebo. Outros estudos clínicos incluídos bem como as metanálises corroboram com os achados dos estudos aqui mencionados.

OS DESFECHOS AVALIADOS SÃO CLINICAMENTE RELEVANTES? JUSTIFIQUE.

Sim, dentre os desfechos avaliados, estão a taxa de resposta pelo índice SRI e avaliação de segurança. O instrumento SRI é um índice composto que combina SELENA-SLEDAI, BILAG e PGA. Um paciente respondedor é definido como aquele com: redução ≥ 4 pontos a partir do baseline no SELENA-SLEDAI; ausência de novo escore BILAG A e sem mais de um novo escore BILAG B nos domínios de órgão quando comparado ao baseline; sem piora na PGA (aumento $<0,3$ pontos a partir do baseline). Portanto, é necessário que o paciente alcance os três critérios para ser caracterizado como respondedor. A vantagem do SRI sobre o uso de qualquer um dos escores individuais é que ele é um indicador robusto e composto.

APRESENTAR UMA SÍNTESE DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS E DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (DESFECHOS CRÍTICOS).

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0). Nessa avaliação, os desfechos dos ECRs BLISS-52, BLISS-76, BEL113750, EMBRACE e BASE foram avaliados e não foram identificados fatores que justificassem o rebaixamento da qualidade em qualquer um dos domínios. A qualidade das evidências incluídas foi considerada moderada a alta, segundo avaliação pelo The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), para todos os desfechos avaliados.

[INFORMAÇÕES ECONÔMICAS]**QUAL TIPO DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE (AES) FOI REALIZADO?**

Custo-utilidade;

APRESENTAR UMA SÍNTESE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE - AES:

Foi desenvolvido um modelo econômico de custo-utilidade, com horizonte temporal lifetime para avaliar a incorporação de belimumabe para o tratamento de pacientes adultos (=18 anos) com LES e alto grau de atividade da doença, mesmo em uso de tratamento padrão. O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar e considera somente custos médicos diretos. Não foram considerados custos com a terapia padrão uma vez que não estão incluídas no Rol da ANS. Quando comparado ao tratamento padrão, belimumabe + 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.

APRESENTAR UMA SÍNTESE DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - AIO:

A análise de impacto orçamentário desenvolvida teve a população elegível definida a partir do método epidemiológico tendo como população-alvo pacientes adultos (=18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar do uso do tratamento padrão, como corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou imunossupressores. Foram considerados somente os custos de tratamento para a presente análise. O modelo considera casos incidentes e prevalentes de LES, bem como a mortalidade ajustada da doença a cada ano. A partir da população elegível e de um cenário proposto para a incorporação onde belimumabe ganha gradualmente o mercado, estimou-se que a inclusão do Benlysta (belimumabe) para uso em associação ao tratamento padrão para pacientes com LES e alta atividade de doença resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 58,7 milhões no primeiro ano e de R\$ 213,4 milhões no quinto ano. O impacto acumulado em 5 anos com a inclusão de belimumabe em associação ao tratamento padrão foi de R\$ 664,5 milhões. A análise de sensibilidade demonstrou que o impacto acumulado em 5 anos varia de R\$298.278.139 a R\$826.823.453 milhões.

[CAPACIDADE INSTALADA]

A ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO REQUER RECURSOS FÍSICOS E/OU HUMANOS ESPECIALIZADOS?

Sim

ESPECIFICAR QUAIS OS RECURSOS FÍSICOS E HUMANOS ESPECIALIZADOS NECESSÁRIOS PARA ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO.

A administração de belimumabe é feita por infusão intravenosa após reconstituição do medicamento. Desta forma, faz-se necessária a administração em clínica de infusão (ambulatorial) ou hospital por profissional qualificado.

NA PERSPECTIVA DA SAÚDE SUPLEMENTAR, ESTES RECURSOS FÍSICOS E/OU HUMANOS ESPECIALIZADOS ESTÃO DISPONÍVEIS EM ÂMBITO NACIONAL?

Sim

JUSTIFIQUE A AFIRMAÇÃO QUANTO A DISPONIBILIDADE DE RECURSOS FÍSICOS E/OU HUMANOS ESPECIALIZADOS EM ÂMBITO NACIONAL, APRESENTANDO DADOS SOBRE SUA DISTRIBUIÇÃO EM TERRITÓRIO NACIONAL. ADICIONALMENTE, APRESENTE AS FONTES DE INFORMAÇÃO UTILIZADAS.

Quanto à implementação de belimumabe IV, a saúde suplementar brasileira está bem-preparada para oferecer essa tecnologia à população, caso ela seja incluída no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para a indicação de tratamento adjuvante de pacientes adultos (= 18 anos) com LES e alto grau de atividade da doença apesar do uso da terapia padrão. Este tratamento, administrado por infusão intravenosa, assemelha-se a outras terapias já disponíveis no Rol da ANS.

[DOCUMENTAÇÃO]**PTC/Revisão Sistemática**

PTC_Benlysta_LES_ANS_2025_03_07.pdf

Estudo de Análise de Impacto Orçamentário - AIO

Análise de Impacto Orçamentário_Benlysta_LES_ANS_2025_03_07.pdf

Planilha Análise Impacto Orçamentário - AIO

Análise de Impacto Orçamentário_Benlysta_LES_ANS_2025_03_07.xlsm

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde - AES

Avaliação Econômica em Saúde_Benlysta_LES_ANS_2025_03_07.pdf

Planilha Modelo Econômico - AES

Avaliação Econômica em Saúde_Benlysta_LES_ANS_2025_03_07.xlsm

Fluxogramas da linha de cuidado/manejo clínico da doença/condição de saúde

Fluxograma belimumabe_LES_ANS.pdf

Diretriz de Utilização - DUT

Proposta de Diretriz de Utilização - DUT.pdf

Bula profissional registrada na ANVISA (última versão)Bula_benlysta-pA³-liofilizado.pdf**Declarações de potenciais conflitos de interesses**

Belimumabe_Declaração de Conflitos_Autores e Revisores_GSK (part 1) - signed.pdf

DECLARAO_CONFLITOS_Origin.pdf

Evidências científicas

Furie (2011).pdf

Gibzler (2022).pdf

Kandala (2013).pdf

Navarra (2011).pdf

Shamliyan (2017).pdf

Sheikh (2021).pdf

Wei (2016).pdf

Yoshijima (2024).pdf

Zhang (2018).pdf

van Vollenhoven (2012).pdf