

Parecer Técnico-Científico

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.

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

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: 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.

ÓRGÃO FINANCIADOR: GLAXOSMITHKLINE BRASIL Ltda.

AUTORES: Leticia Dias¹, Laura Murta²

REVISORES: Danielle Silva³, Nathalie David⁴, Graziela Bernardino⁵ e Mariana Gazzotti⁶

¹ Farmacêutica, Evidence-based Medicine Lead na ORIGIN Health;

² Biomédica, Head de Health Economics na ORIGIN Health;

³ Farmacêutica, gerente de HEOR na GSK.

⁴ Médica, gerente médica na GSK.

⁵ Farmacêutica, diretora de HEOR na GSK.

⁶ Fisioterapeuta, diretora médica associada na GSK.

Resumo Executivo

OBJETIVO: Apresentar as evidências de eficácia, segurança e efetividade de belimumabe IV (Benlysta®) em uso associado à terapia padrão (adjuvante) para pacientes adultos (≥ 18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo apesar do uso da terapia padrão. Este parecer técnico científico (PTC) compõe o pedido de incorporação do medicamento belimumabe (Benlysta®) submetido pela GLAXOSMITHKLINE BRASIL Ltda, para apreciação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

TÍTULO/PERGUNTA: Benlysta® (belimumabe) é eficaz e seguro no tratamento adjuvante de pacientes adultos (≥ 18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo e que estejam em uso de terapia padrão?

TECNOLOGIA: Benlysta® (belimumabe) por via intravenosa (10 mg/kg/dose) (120 mg ou 400 mg) em associação ao tratamento padrão.

POPULAÇÃO-ALVO: Pacientes adultos (≥ 18 anos) com LES ativo e que estejam em uso de terapia padrão, como corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e/ou outros imunossupressores.

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

DELINEAMENTO DE ESTUDOS ELEGÍVEIS: Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs).

LOCAL DE UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA: Ambiente ambulatorial (clínica de infusão) ou hospitalar.

RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS): O belimumabe está recomendado para o tratamento da LES pelas agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Scottish Medicines Consortium* (SMC), nos casos com alta atividade da doença – quando houver pelo menos um biomarcador sorológico (anti-DNA dupla fita positivo ou complemento reduzido) e um escore SELENA-SLEDAI ≥ 10 .

PROCESSO DE BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS: Revisão sistemática foi conduzida em 3 de fevereiro de 2025 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, Pubmed (MEDLINE), LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

RESUMO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS: Foram incluídos 9 artigos, sendo quatro revisões sistemáticas com meta-análise e cinco ECRs. De uma forma geral, nas revisões sistemáticas com meta-análise, o uso de belimumabe associado a terapia padrão resultou em chance significativamente maior de atingir resposta clínica que o uso de placebo mais terapia padrão. O ECR BLISS-52 atingiu o desfecho primário de eficácia, demonstrando que o belimumabe associado a terapia padrão teve aproximadamente 83% mais chance de alcançar a taxa de resposta *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI-4) do que o placebo mais terapia padrão em 52 semanas. A resposta clínica e redução da atividade da doença também foram alcançados no ECR BLISS-76, no qual os pacientes com LES ativo foram acompanhados por 76 semanas. Em termos de segurança, belimumabe apresentou um perfil aceitável nos ECR e revisões sistemáticas avaliadas. Alguns estudos foram apresentados como evidências adicionais e belimumabe teve perfil de segurança considerado estável a longo prazo, sem novos sinais de segurança relevantes, e com progressão mínima do dano aos órgãos, o que pode ser considerado, hoje, como uma droga modificadora do curso da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: A adição de belimumabe (Benlysta®) à terapia padrão representa uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento de pacientes com LES com atividade de doença, de acordo com os achados das evidências científicas apresentadas. A evidência disponível é com base em estudos clínicos randomizados e metanálises. Evidências adicionais foram apresentadas incluindo estudos de extensão, análises agrupadas, análises de subgrupos e estudos observacionais de outros delineamentos. Assim, a incorporação de belimumabe traria 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.

Sumário

Resumo Executivo	3
Sumário	5
Lista de Siglas e Abreviações	7
Lista de Tabelas	9
Lista de Figuras	11
1. Ficha Técnica da Tecnologia	12
2. Contexto	14
2.1 Objetivo do parecer	14
2.2 Declaração de potenciais conflitos de interesse	14
3. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia	15
3.1 Visão geral da doença	15
3.2 Epidemiologia	15
3.3 Manifestações clínicas da doença	16
3.4 Impacto da doença	17
3.5 Diagnóstico	18
3.6 Classificação da doença	20
3.7 Tratamento	22
3.8 Limitações do tratamento atual e necessidade médica não atendida	23
4. Descrição da tecnologia proposta	26
4.1 Características da tecnologia	26
4.2 Preço utilizado	28
5. Evidências científicas (Revisão Sistemática)	29
5.1 Questão do Estudo	29
5.1.1 Intervenção	29
5.1.2 População	29

5.1.3	Comparação	30
5.2	Estratégia de busca.....	30
5.2.1	Fontes de dados	30
5.2.2	Vocabulário controlado	30
5.3	Crerários de seleção e exclusão dos artigos	33
5.4	Seleção e extração.....	33
5.4.1	Avaliação do risco de vies	34
5.4.2	Qualidade da evidência	34
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	34
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados.....	37
5.5.2	Análise da qualidade da evidência.....	79
5.5.3	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos	80
6.	Estrutura necessária para implementação	85
7.	Recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)	86
8.	Considerações finais.....	87
9.	Referências bibliográficas.....	90
ANEXO 1. EVIDÊNCIAS ADICIONAIS À REVISÃO SISTEMÁTICA.....		101
ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS.....		142
ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS		158
ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE		161

Lista de Siglas e Abreviações

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
AIO	Análise de impacto orçamentário
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
aPL	Antifosfolipídios
AST	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
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
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DAS-28	<i>Disease Activity Score-28 joints</i>
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
IQR	Amplitude interquartil

ITT	Intenção de tratar
IV	Intravenosa
JB1	<i>Jonna Briggs Institute critical appraisal tools</i>
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LLDAS	Baixa atividade da doença do lúpus
mcSLEDAI-2K	Soma dos descritores mucocutâneos do <i>Systemic Lupus Erythematosus disease activity index</i>
mITT	Intenção de tratar modificada
OMS	Organização Mundial Da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PIONEER	<i>Patient-Important Outcomes Data Repository</i>
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
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' modification of SLEDAI</i>
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>
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>
SNC	Sistema nervoso central
SRI	<i>SLE Responder Index</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de necrose tumoral
USD	Dólar americano
UTI	Unidade de terapia intensiva
VHS	Velocidade de hemossedimentação

Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios ACR para diagnóstico de LES.	19
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.	29
Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.	30
Tabela 4. Estratégias de busca.	32
Tabela 5. Estudos incluídos para análise.	36
Tabela 6. Características metodológicas das revisões sistemáticas com meta-análise.	38
Tabela 7. Características metodológicas dos ECRs.	39
Tabela 8. Desfechos primário e secundários do estudo BLISS-52.....	47
Tabela 9. Desfechos de segurança.	53
Tabela 10. Desfechos clínicos e de biomarcadores do estudo BLISS-76.....	61
Tabela 11. Desfechos de segurança ao longo de 76 semanas.	66
Tabela 12. Doses de prednisona* durante 52 semanas (população MITT).	72
Tabela 13. Desfechos de segurança.	73
Tabela 14. Desfechos de segurança.	78
Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência.	79
Tabela 16. Resumo das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas.	80
Tabela 17. Resumo dos ECRs incluídos.....	82
Tabela 18. Recomendações de agências de ATS.	86
Tabela 19. Características metodológicas de análises combinadas apresentados como evidências adicionais – parte um.	102
Tabela 20. Características metodológicas de análises combinadas apresentados como evidências adicionais – parte dois.....	103

Tabela 21. Características metodológicas de análises combinadas e estudos de extensão de longo prazo apresentados como evidências adicionais.....	104
Tabela 22. Características metodológicas de estudos de extensão de longo prazo apresentados como evidências adicionais.	105
Tabela 23. Características metodológicas de análises de subgrupo e subanálises apresentados como evidências adicionais.	106
Tabela 24. Características metodológicas dos estudos observacionais apresentados como evidências adicionais – parte um.	107
Tabela 25. Características metodológicas dos estudos observacionais apresentados como evidências adicionais – parte dois.	108
Tabela 26. Variação no SDI a partir do <i>baseline</i> ao longo dos anos (MITT).	118
Tabela 27. Desfechos de segurança ao longo dos anos.....	119
Tabela 28. Variação no SDI a partir do <i>baseline</i> até cinco anos usando PSM, IPSW e IPSW aumentado de regressão.	121
Tabela 29. Desfechos dos estudos OBSErve.	133

Lista de Figuras

Figura 1. Manifestações da doença.	17
Figura 2. Mecanismo de ação de Benlysta® (belimumabe).	27
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	35
Figura 4. Resultados para desfechos primários e componentes.	52
Figura 5. Resultados clínicos do estudo BLISS-76. A) taxa de resposta SRI ao longo de 76 semanas; B) durabilidade da resposta SRI da semana 52 por um a seis meses antes ou depois da visita da semana 52; C) taxa de resposta SRI modificada (redução de ≥ 6 pontos) ao longo de 76 semanas; D) variação percentual média no SELENA-SLEDAI (análise da última observação realizada); E) porcentagens de pacientes com dose de corticosteroide reduzida para $\leq 7,5$ mg/dia de $> 7,5$ mg/dia no baseline (topo; n = 376) e aumentada para $> 7,5$ mg/dia de $\leq 7,5$ mg/dia no baseline (meio; n = 443), e com aumento do uso de corticosteroide em 76 semanas (base); F) probabilidade cumulativa de flare de LES.	60
Figura 6. Biomarcadores selecionados no estudo BLISS-76. A) variação percentual mediana do anti-dsDNA em pacientes positivos para anti-dsDNA no <i>baseline</i> ; B) variação percentual mediana do C4 em pacientes com valores baixos (<16 mg/dL) no <i>baseline</i> (nota: as variações percentuais medianas na semana 76 do C3 em pacientes com valores baixos [<90 mg/dL] no <i>baseline</i> foram 4,8%, 18,9% e 21,1% para placebo e belimumabe 1 e 10 mg/kg, respectivamente.); C) variação percentual mediana no subconjunto de células B CD20 ⁺ , D) Variação percentual mediana no subconjunto de células B de plasma de curta duração CD20 ⁺ /CD27 ^{bright}	65
Figura 7. Desfechos de eficácia, a cada visita (população mITT), (A) resposta SRI-4; (B) redução ≥ 4 pontos no SELENA-SLEDAI; (C) resposta SRI7 e (D) tempo para o primeiro <i>flare</i> grave.....	71
Figura 8. Histograma com o número de dias da dose diária de prednisona $\leq 7,5$ mg/dia (ou equivalente) e/ou reduzida em 50% a partir do <i>baseline</i> entre pacientes com dose diária de prednisona inicial $> 7,5$ mg/dia (população mITT).	72
Figura 9. Manifestações clínica reportadas por $\geq 5\%$ da população ITT.	131
Figura 10. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>	157

1. Ficha Técnica da Tecnologia

Tipo: Medicamento.

Tecnologia: belimumabe (nome comercial: Benlysta®)

Fabricante: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA (GSK)

Detentor do registro: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA (GSK), CNPJ 33.247.743/0001-10

Apresentação proposta: Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa. Benlysta® é apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola com 120 mg ou 400 mg de belimumabe (80 mg/mL após a reconstituição).

Número de registro: 1.0107.0295.001-1 (120 MG PO LIOF INJ IN CT FA VD INC) e 1.0107.0295.002-8 (400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC).

Indicação proposta para incorporação: 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.

Indicações aprovadas na ANVISA: Benlysta® é indicado como terapia adjuvante em pacientes a partir de 5 anos de idade com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex: anti-DNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossupressores. Benlysta® é indicado em pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão. A eficácia de Benlysta® não foi avaliada em pacientes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central.

Patente: Benlysta® - Não há atualmente patente garantida para Benlysta.

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

Contraindicações: Benlysta® é contraindicado para pacientes que apresentaram anafilaxia em decorrência de seu uso.

Precauções: Dados disponíveis não suportam a segurança e eficácia de rituximabe coadministrado com belimumabe em pacientes com LES (ver Seção 2. Resultados de Eficácia). A segurança e eficácia de belimumabe em combinação com outras terapias biológicas, inclusive as direcionadas para células B não foi estabelecida. Portanto, não se recomenda o uso de Benlysta® em combinação com outra terapia biológica. A administração de belimumabe pode resultar em reações à infusão e hipersensibilidade, que podem ser graves e fatais. No caso de reação grave, deve-se interromper a administração de belimumabe e administrar tratamento apropriado. Os pacientes com histórico de alergias a múltiplos medicamentos ou de hipersensibilidade significativa podem ter risco aumentado de reações. Assim como outros agentes imunomoduladores, o mecanismo de ação de belimumabe pode aumentar o risco para o desenvolvimento de infecções.

Para descrição completa, verificar o item 5 “Advertências e Precauções” da bula de Benlysta® (belimumabe) anexada ao processo de submissão.

Reações adversas:

Reações muito comuns (>1/10): infecções (não oportunistas), infecções bacterianas (por exemplo, bronquite, cistite), diarreia, náuseas

Reações comuns (>1/100 e 1/1.000 e 1/10.000): gastroenterite viral, faringite, nasofaringite, leucopenia, reação de hipersensibilidade*, depressão, insônia, enxaqueca, dor nas extremidades, pirexia e reação sistêmica relacionada à infusão*.

Para descrição completa, verificar o item 9 “Reações Adversas” da bula de Benlysta® (belimumabe) anexada ao processo de submissão.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente ambulatorial (clínica de infusão) ou hospitalar.

2. Contexto

2.1 Objetivo do parecer

Este dossiê tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de Benlysta® (belimumabe) por via intravenosa (IV) no tratamento adjuvante de pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo e que estejam em uso de terapia padrão.

2.2 Declaração de potenciais conflitos de interesse

Todos(as) os(as) autores(as) e revisores(as) possuem conflito de interesse de ordem financeira (vínculo empregatício com a GLAXOSMITHKLINE BRASIL, empresa detentora do registro da tecnologia avaliada, ou vínculo empregatício com a Origin Health, empresa de consultoria contratada pela GLAXOSMITHKLINE BRASIL para elaboração deste documento). A declaração completa está disponível no documento enviado no FormROL.

3. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

3.1 Visão geral da doença

O 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. (1–3)

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. (4,5) 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. Por isso, um dos principais objetivos do tratamento do LES é prevenir a ocorrência de *flares*. (4)

3.2 Epidemiologia

Dados de uma revisão sistemática publicada em 2017 indicam que a incidência de LES varia de 0,3 novos casos por 100 mil pessoa-ano no continente africano e na Ucrânia a 23,2 novos casos por 100 mil pessoa-ano na América do Norte. De uma forma geral, países das regiões da Ásia, Austrália e Américas apresentam maiores incidências da doença, enquanto a Europa encontra-se no extremo oposto, com menor incidência. Já a prevalência foi variada chegando a 241 casos de LES por 100 mil pessoas nos Estados Unidos. (6)

Na América Latina, dados epidemiológicos do LES são escassos. (7) E um cenário parecido é observado no Brasil. (8) A incidência de LES no Brasil varia de 4,2 novos casos por 100 mil pessoa-ano segundo dados de um hospital universitário em Cascavel entre 2007 e 2008, a 8,7 novos casos por 100 mil pessoa-ano segundo dados de um hospital universitário em Natal no ano de 2000. (9,10) Quanto à prevalência, um estudo brasileiro realizado em Montes Claros identificou 98 casos por 100 mil habitantes. (11) Em relação à mortalidade, um estudo que avaliou dados

do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde entre 2002 e 2011, identificou que a mortalidade por LES no Brasil foi de 4,76 óbitos por 100 mil habitantes, com 8.716 relatos no período. (12)

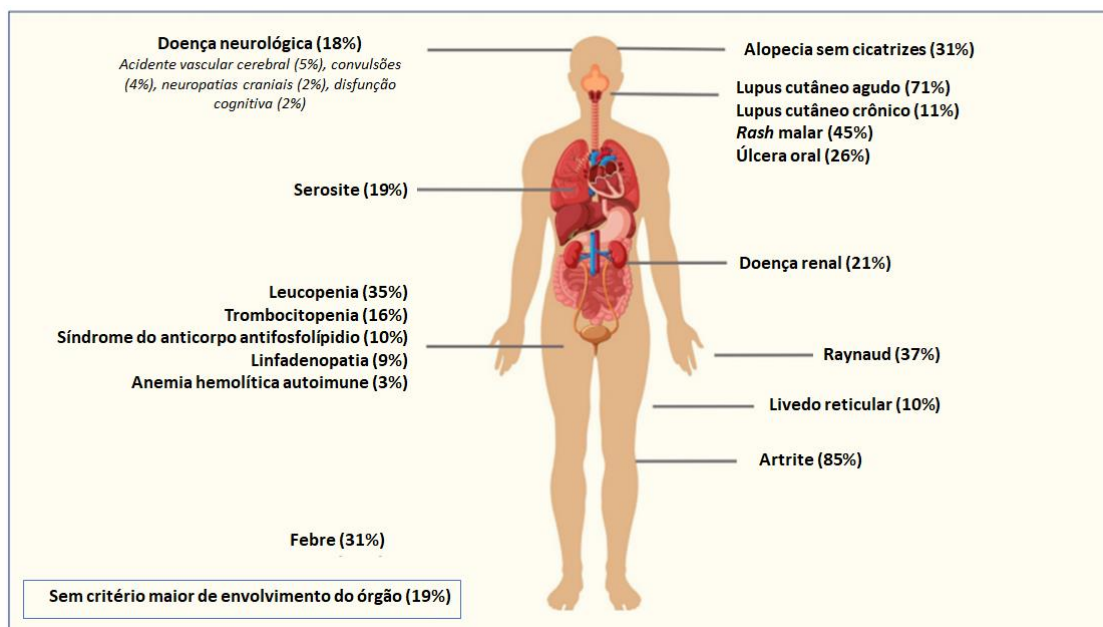
3.3 Manifestações clínicas da doença

Dada a fisiopatologia da doença, os pacientes com LES apresentam uma variedade de manifestações sistêmicas. Sintomas constitucionais incluem fadiga, febre, artralgias, mal-estar, perda de apetite, perda de peso, mialgias e cefaleia. (1) A Figura 1 apresenta os principais sinais e sintomas da doença.

No Brasil, um estudo realizado em cinco centros de referências de cinco diferentes regiões do país, e que avaliou 300 pacientes com LES, reportou que as manifestações mais frequentes foram comprometimento articular (73,5%), desordem imunológica (63,2%), fotosensibilidade (60,5%), *rash* malar (56,0%), alterações hematológicas (47,1%), neurológicas (11,0%), nefrite lúpica (51,5%), úlceras orais (23,7%), entre outras. (13)

Uma coorte de 598 pacientes com LES identificou que as principais manifestações clínicas encontradas são artrite (74,5%), distúrbios hematológicos (74,5%), fotossensibilidade (71,7%), *rash* malar (56,3%) e nefrite (40,9%). Também foram reportadas as ocorrências de 36,1% de úlceras orais, 25,4% de serosite, 12,0% de desordens neurológicas e 11,8% de *rash* discoide. Estes achados foram consistentes com outro estudo brasileiro que avaliou 164 pacientes com LES e relatou ocorrência de nefrite lúpica em 45,1% dos pacientes e manifestações neurológicas em 11,6%. (14)

Figura 1. Manifestações da doença.



Fonte: Fanouriakis, 2021. (3)

3.4 Impacto da doença

Ao longo dos anos, com o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, o LES deixou de ser encarado como uma doença aguda e passou a ser uma doença crônica com alta carga clínica, econômica e social. Um dos principais fatores que contribuem para esse alto impacto é o prejuízo à qualidade de vida desses pacientes. As dimensões física, social e mental da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) são afetadas de forma negativa em pacientes com LES. (15) Tal impacto é justificado pela natureza crônica da doença e pela sua manifestação generalizada, sendo os principais fatores que influenciam na baixa QVRS a fadiga, a falta de entendimento da doença em ambiente profissional e a incapacidade de realizar planos para eventos e encontros pela imprevisibilidade da doença. (16)

O LES também representa importante carga econômica. Um estudo de bases de dados comercial e do Medicaid conduzido nos Estados Unidos, avaliou os custos em pacientes adultos com LES tratados entre 2010 e 2014 de acordo com cada base e gravidade da doença. Assim, pacientes da base comercial com doença leve e com doença moderada/grave levaram a custos médios totais ajustados de 23.519 USD e 39.021 USD por paciente, respectivamente. Já na base Medicaid, tais custos foram de 44.932 USD e 56.050 USD por paciente, respectivamente. (17)

Em estudo conduzido na Suécia, que considerou casos incidentes e prevalentes de LES entre 2003 e 2010, o custo anual total do LES foi de 33.369 USD por paciente. Os custos diretos representaram 10.188 USD por paciente desse total, enquanto os custos indiretos foram responsáveis por 23.181 USD por paciente. (18)

No Brasil, uma análise de diferentes bases de dados do DATASUS, indicou que o custo total de hospitalização de pacientes com LES foi de 501.368,11 USD em 2019 e que o custo em unidades de terapia intensiva no mesmo ano foi de 118.499,27 USD no sistema público de saúde. (19) De acordo com dados do Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/DATASUS), em 2021, foram registradas 1.195 hospitalizações por LES (CID-10 M32.1 e M32.8, ≥ 18 anos), resultando em um gasto total de R\$ 1.057.669,45. Do total de hospitalizações, 41 utilizaram diária de unidade de terapia intensiva (UTI), representando um gasto total de R\$ 295.004,71 (média de R\$ 7.195,24 por hospitalização com UTI). Para as hospitalizações sem uso de UTI, o custo médio por internação foi de R\$ 660,89. (20)

Adicionalmente, quanto a QVRS, um estudo conduzido em pacientes adultos com LES entre 2013 e 2017 na Tailândia, as médias ajustadas pelo tempo dos componentes físico e mental do *36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) foram de 46,8 (amplitude interquartil: 42,0 a 52,1) e 49,4 (amplitude interquartil (42,9 a 55,0), respectivamente (sendo a pontuação 100 a melhor qualidade de vida). Já no instrumento específico para doença, o *Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire* (SLEQOL), essa média foi de 89,8 (amplitude interquartil: 91,7 a 94,9). Ainda, tal estudo indicou que pacientes com baixa atividade da doença apresentaram melhores resultados nos questionários de QVRS, enquanto aqueles com alta atividade apresentaram piores resultados, ou seja, maior comprometimento. Por fim, as características clínicas associadas a pior QVRS identificadas pelo estudo foram: atividade da doença, *flares* e danos aos órgãos. (21)

3.5 Diagnóstico

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do LES publicado em 2022 pelo Ministério da Saúde, o diagnóstico da doença é realizado com base na anamnese, no exame físico completo e na realização de exames laboratoriais. Tais exames podem auxiliar na detecção de alterações clínicas do LES e devem ser solicitados de acordo com a avaliação clínica individual. (22) 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). (22)

Por fim, há o critério de classificação de LES proposto pelo *American College of Rheumatology* (ACR) em sua versão mais recente, publicada em 2023 (Tabela 1). 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. (23,24)

Tabela 1. Critérios ACR para diagnóstico do LES.

Domínio	Item	Escore
Constitucional	Febre	2
Hematológico	Leucopenia	3
	Trombocitopenia	4
	Hemólise autoimune	4
Neuropsiquiátrico	Delírio	2

Domínio	Item	Escore
	Psicose	3
	Convulsões	5
Mucocutâneo	Alopecia não cicatricial	2
	Úlceras orais	2
	Lúpus cutâneo subagudo ou discóide	4
	Lúpus cutâneo agudo	6
Serosite	Derrame pleural ou derrame pericárdico	5
	Pericardite aguda	6
Musculoesquelético	Envolvimento articular	6
Renal	Proteinúria	4
	Nefrite Lúpica classes II ou V	8
	Nefrite Lúpica classes III ou IV	10
Anticorpos antifosfolípedes	Anticorpos anticardiolipina ou Anticorpos anti-beta2 glicoproteína 1 ou Anticoagulante lúpico	2
Proteínas do sistema complemento	C3 baixo ou C4 baixo	3
	C3 baixo e C4 baixo	4
Anticorpos específicos para LES	Anticorpo anti-dsDNA ou	6
	Anticorpo anti-Smith	6

Fonte: Adaptado de Fanouriakis 2023 e Zanevan, 2022. (23,24) ACR: American College of Rheumatology; LES: lúpus eritematoso sistêmico.

3.6 Classificação da doença

Segundo o *guideline* da *European League Against Rheumatism* (EULAR), o LES pode ser dividido em leve, moderado ou grave. (23)As definições de cada grau de gravidade são apresentadas abaixo:

- Leve – sintomas constitucionais/ artrite leve/ *rash* ≤9% da área de superfície corporal/ plaquetas entre 50 e 100 x 10³/mm³, *Systemic Lupus Erythematosus disease activity index* (SLEDAI) ≤6; *British Isles lupus assessment group index* (BILAG) C ou ≤1 manifestação BILAG B;

- Moderada: artrite similar a artrite reumatoide/ *rash* 9% a 18% da área de superfície corporal/ plaquetas entre 20 e 50 x 10³/mm³ ou esclerose, *SLEDAI* entre 7 e 12; ou ≥2 manifestações BILAG B;
- Grave: doença que ameaça órgão maior (nefrite, cerebrite, mielite, pneumonite, vasculite mesentérica); trombocitopenia com plaquetas <20 x 10³/mm³; doença similar a púrpura trombocitopênica ou síndrome hemofagocítica; *SLEDAI* >12; ≥1 manifestação BILAG A. (23)

Um dos fatores usados para determinar a gravidade da doença é a sua atividade. Os três principais instrumentos que avaliam a atividade da doença são *SLEDAI* (e sua versão *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* [*SLEDAI-2k*]), *BILAG* e “*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment*” *modification of SLEDAI* (*SELENA-SLEDAI*). Cada um desses índices pontua sinais e sintomas de atividade da doença em diversos órgãos. Além disso, o *SLEDAI* também inclui a sorologia da doença. Tais instrumentos podem ser acompanhados pelo *Physician Global Assessment* (*PGA*) que deve complementar os índices de atividade. (3)

O *SLEDAI-2K* avalia a atividade de 24 manifestações clínicas e laboratoriais do LES em um período de 28 dias. O envolvimento dos órgãos é ponderado de um a oito (variando de 0 a 105). Os graus de *SLEDAI* são: 0 (remissão), um a quatro (atividade baixa), cinco a dez (atividade moderada) e ≥10 (alta atividade). Ainda, as variações clinicamente importantes desses escore são representadas por aumento pontos que indica *flare*, redução <3 pontos que indica melhora e variação de mais ou menos três pontos que indica atividade persistente. (3)

O *SELENA-SLEDAI* mensura a atividade da doença no momento da entrevista ou nos dez dias anteriores. É composto por 24 variáveis clínicas e laboratoriais ponderadas e seu escore máximo chega a 105 pontos. As variações clinicamente importantes desses escore são representadas por redução e sete pontos que indica melhora clinicamente importante, aumento de oito pontos que indica piora clinicamente importante e ganho de quatro pontos que está associado a *flare*. (25)

O *BILAG* pontua oito domínios de órgãos em uma escala ordinal de A a E em um período recordatório de quatro semanas. O escore total não é normalmente calculado, mas as escalas indicam:

- A - atividade maior;
- B - atividade moderada;
- C – atividade menor;

- D – estável;
- E - não presente. (25)

Já o PGA é uma medida da atividade da doença avaliada através de uma escala visual analógica que varia de zero a três pontos, com maiores escores representando pior atividade da doença. Assim, zero pontos indicam nenhuma atividade, um ponto indica atividade leve, dois pontos, moderada e três grave. (25)

Além das medidas de atividade da doença, há também as de dano ao órgão no LES. O *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/American College of Rheumatology damage index* (SDI) é um dos instrumentos utilizados para avaliar o dano ao órgão. Esse instrumento avalia o acúmulo de dano irreversível em 12 órgãos e inclui o dano tanto pela doença quanto pelos eventos adversos (EAs) dos medicamentos como corticosteroides e ciclofosfamida. É composto por 42 itens e seu escore máximo é de 46 pontos que indica maior dano. Um SDI de zero indica ausência de dano, enquanto ≥ 1 indica presença de dano irreversível e ≥ 3 presença de dano grave. (3,25)

3.7 Tratamento

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Ministério da Saúde, 2022

Segundo o PCDT de 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. (23)

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. (23)

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 e o micofenolato de mofetila têm seu uso indicado para pacientes com nefrite lúpica. Por fim, o danazol é recomendado para pacientes com manifestações hematológicas refratárias ao uso de corticosteroides. (23)

Latin American Group for the Study of Lupus e Pan-American League of Associations of Rheumatology, 2018

As recomendações do *Latin American Group for the Study of Lupus* e do *Pan-American League of Associations of Rheumatology*, publicadas em 2018, indicam o uso de belimumabe, em determinados casos, junto aos tratamentos padrão. O *guideline* recomenda que em caso de LES ativo, onde não há controle da doença com a terapia padrão, e em que os pacientes apresentem manifestações muscoesqueléticas, cutâneas ou cardíacas, o belimumabe é uma alternativa para ser adicionada ao esquema terapêutico padrão. (26)

European League Against Rheumatism (EULAR), 2023

De acordo com o *guideline* mais recente da EULAR, publicado em 2023, para o manejo de 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. (23) Importante mencionar que o EULAR recomenda considerar a terapia biológica com belimumabe em fases iniciais do tratamento do lúpus, como uma estratégia para a redução e espessamento dos esteroides.

3.8 Limitações do tratamento atual e necessidade médica não atendida

O LES é uma doença crônica cujo curso se alterna entre períodos de remissão e recidiva e que necessita de tratamento ao longo da vida do paciente de forma a controlar a atividade da doença. (27) 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. (4) Ainda,

a atividade da doença e o dano ao órgão estão associados a pior QVRS e maior impacto econômico. (17,21) Nesse cenário, é importante que as terapias para o LES sejam capazes de reduzir ou prevenir a ocorrência de *flares*, controlar a atividade da doença e manter a remissão. (4,15)

Não há atualmente uma abordagem terapêutica estabelecida para o tratamento de pacientes com LES no sistema suplementar de saúde brasileiro (SSS). (28) No entanto, *guidelines* da América Latina e da Europa recomendam o uso de terapias adjuvantes, ou seja, associadas ao tratamento padrão - dentre eles, os biológicos - para o melhor controle da doença em pacientes que possuem LES ativo, mesmo em uso de imunossupressores, antimaláricos e/ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). (26,29)

Isso porque tais medicamentos nem sempre são capazes de controlar a atividade da doença com uma dose segura e estão associados a EAs significativos, como é o caso dos corticosteroides. (30) Seu uso em doses mais elevadas por períodos prolongados pode levar a acúmulo de danos a órgãos e risco de comorbidades. De fato, o uso precoce de altas doses de corticosteroides ou imunossupressores foi associado a maior dano aos órgãos em pacientes com LES, sendo esse maior dano associado a maior mortalidade (de 87 pacientes que evoluíram ao óbito, 93% apresentavam danos aos órgãos, frente a 70% dos sobreviventes; p-valor<0,001). (31,32) Além disso, o uso de imunossupressores leva a aumento importante do risco de infecções. (33)

Considerando que os principais objetivos do tratamento da LES são a manutenção da remissão clínica e do controle da atividade da doença, evitando a ocorrência de *flares*, e dano aos órgãos (4,15), 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. (28)

Nesse cenário, Benlysta® (belimumabe), um anticorpo monoclonal IgG1λ totalmente humano apresenta-se como tratamento adjuvante para pacientes adultos com LES ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença e que estejam em uso de terapia padrão. (34) Excetuando-se os pacientes com LES que tenham nefrite lúpica ativa grave e manifestações graves no sistema nervoso central. Pacientes com nefrite lúpica grave foram definidos como aqueles com proteinúria >6 g/24 h ou creatinina sérica >2,5 mg/dl, e aqueles que necessitaram de hemodiálise ou prednisona em altas doses (>100 mg/dia) dentro de 90 dias do início do estudo. (83) Pacientes com manifestação grave no sistema nervoso central (SNC - incluindo convulsões, psicose, síndrome cerebral orgânica, acidente vascular cerebral, cerebrite ou vasculite do SNC) foram definidos como aqueles que necessitaram de intervenção terapêutica num período ≤ 60 dias antes da entrada no estudo. (63, 82) Benlysta® (belimumabe) tem como

alvo direto um dos mecanismos subjacentes da doença, possibilitando controle consistente e sustentado (incluindo redução de *flares* e prevenção de danos a órgãos) e perfil de tolerabilidade adequado. (34)

4. Descrição da tecnologia proposta

4.1 Características da tecnologia

Tipo: Medicamento.

Tecnologia (nome genérico): Benlysta® (belimumabe)

Fabricante: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA (GSK)

Detentor do registro: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA (GSK), CNPJ 33.247.743/0001-10

Indicações aprovadas na ANVISA: Benlysta® é indicado como terapia adjuvante em pacientes a partir de 5 anos de idade com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex: anti-DNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossupressores. Benlysta® é indicado em pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão. A eficácia de Benlysta® não foi avaliada em pacientes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central.

Indicação proposta para incorporação: 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.

Apresentação proposta: Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa. Benlysta® é apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola com 120 mg ou 400 mg de belimumabe (80 mg/mL após a reconstituição).

Número de registro: 1.0107.0295.001-1 (120 MG PO LIOF INJ IN CT FA VD INC) e 1.0107.0295.002-8 (400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC).

Patente: Benlysta® - Não há atualmente patente garantida para Benlysta.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente ambulatorial (clínica de infusão) ou hospitalar.

Resumo das características do medicamento:

- Posologia e modo de administração:

Para Benlysta® (belimumabe 120 mg ou 400 mg IV) recomenda-se que seu esquema posológico em adultos e crianças com idade igual ou superior a cinco anos seja de 10 mg/kg nos dias 0, 14

e 28, e após isso, em intervalos de quatro semanas. Caso não haja melhora no controle da doença em um período de seis meses de uso de Benlysta® (belimumabe), deve considerar-se a descontinuação do medicamento. (35)

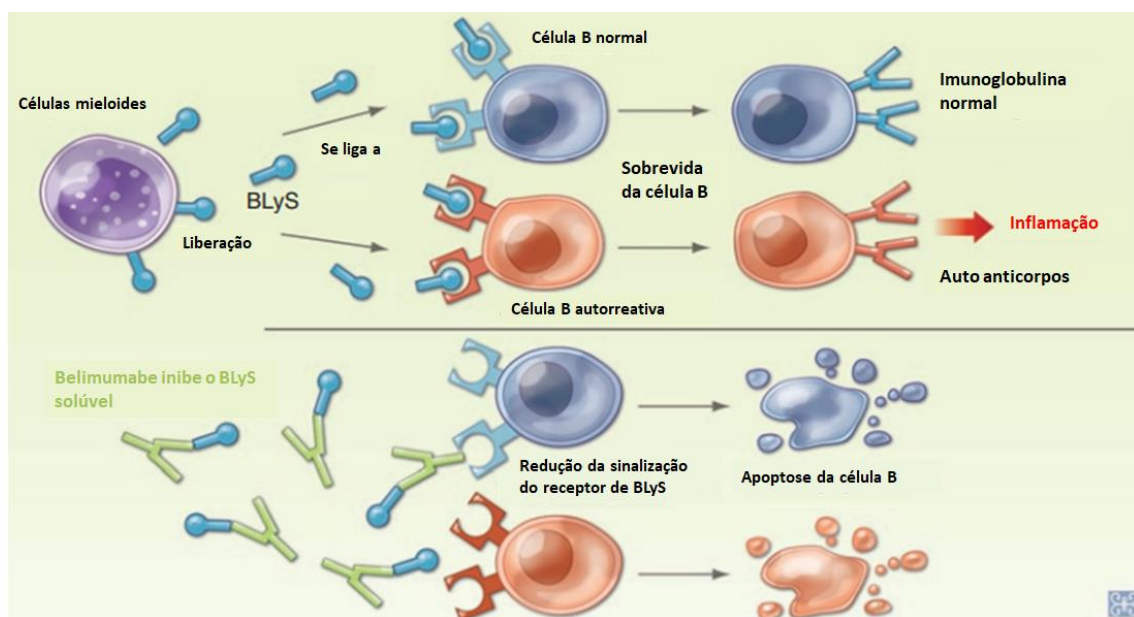
Benlysta® (belimumabe) é administrado por infusão intravenosa e deve ser reconstituído e diluído antes da administração. Benlysta® (belimumabe) deve ser infundido durante o período de uma hora. (35)

- Mecanismo de ação (35)

O estimulador de linfócitos B (BLyS) é um membro da família de ligantes do fator de necrose tumoral, capaz de inibir a apoptose das células B e estimular a diferenciação de tais células em plasmócitos que produzem imunoglobulina. O BLyS está superexpresso em pacientes com LES e há forte associação entre a atividade dessa doença e as concentrações plasmáticas de BLyS. (34)

Benlysta® (belimumabe) é um anticorpo monoclonal IgG1λ totalmente humano que se liga de forma específica ao BLyS solúvel humano, inibindo sua atividade biológica. Assim, mesmo não se ligando de forma direta às células B, Benlysta® (belimumabe) inibe sua sobrevivência através da ligação ao BLyS, normalizando a diferenciação das células B em plasmócitos que produzem imunoglobulina (Figura 2) (35)

Figura 2. Mecanismo de ação de Benlysta® (belimumabe).



Fonte: Dennis, 2012. (36)

4.2 Preço utilizado

Nas análises econômicas de custo-utilidade e impacto orçamentário foram utilizados os preços 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 Fevereiro de 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. (37)

5. Evidências científicas (Revisão Sistemática)

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.

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

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

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

5.1.1 Intervenção

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

5.1.2 População

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com LES ativo e que estejam em uso de terapia padrão, como corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e/ou imunossupressores.

5.1.3 Comparação

Placebo + terapia padrão ou terapia padrão.

Atualmente, no SSS não há tratamento adjuvante preconizado para pacientes com LES. Por esse motivo, assumiu-se que o comparador seria o placebo associado a terapia padrão. (28,38)

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas em 3 de fevereiro de 2025 nas bases de dados: *The Cochrane Library (Reviews)*, Pubmed via MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), CRD e Embase.

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (**Tabela 3**). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 4.

Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
PUBMED	"Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic" OR "Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease"	"belimumab" [Supplementary Concept] OR "belimumab" OR "BEL114333" OR "HGS1006" OR "LymphoStat-B" OR "Benlysta"

Base	Linha da Patologia		Linha da Intervenção	
LILACS	("Lupus Erythematosus, Systemic" OR "Lupus Eritematoso Sistêmico" OR "Lúpus Eritematoso Sistêmico" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Systemic Lupus Erythematosus")		("belimumab" OR "belimumabe" OR "benlysta")	
CRD	(Lupus Erythematosus, Systemic OR Lupus Erythematosus Disseminatus OR Systemic Lupus Erythematosus)		(belimumab OR benlysta)	
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees		#4	"belimumab" OR "benlysta"
	#2 "Libman-Sacks Disease" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease" OR "Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"			
EMBASE	('systemic lupus erythematosus'/exp OR 'dermatovisceritism, malignant' OR 'disseminated lupus' OR 'disseminated lupus erythematoses' OR 'disseminated lupus erythematosus' OR 'disseminated lupus erythematosus' OR 'erythematoses visceralis' OR 'lupovisceritis' OR 'lupus erythematoses disseminatus' OR 'lupus erythematosus disseminatus' OR 'lupus erythematosus visceralis' OR 'lupus erythematosus, systemic' OR 'osler libman sacks disease' OR 's.l.e.' OR 'sle' OR 'systemic lupus erythematoses' OR 'systemic lupus erythematosus' OR 'systemic lupus erythematosus' OR 'systemic lupus erythematosus')		('belimumab'/exp OR 'belimumab' OR 'benlysta' OR 'gsk 1550188' OR 'gsk1550188' OR 'hgs 1006' OR 'hgs1006' OR 'lymphostat b')	

Fonte: elaboração própria. CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.

Tabela 4. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic" OR "Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease") AND ("belimumab" [Supplementary Concept] OR "belimumab" OR "BEL114333" OR "HGS1006" OR "LymphoStat-B" OR "Benlysta")

Resultados: 1018 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Lupus Erythematosus, Systemic" OR "Lupus Eritematoso Sistémico" OR "Lúpus Eritematoso Sistémico" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Systemic Lupus Erythematosus") AND ("belimumab" OR "belimumabe" OR "belysta")

Resultados: 8 títulos.

CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Lupus Erythematosus, Systemic OR Lupus Erythematosus Disseminatus OR Systemic Lupus Erythematosus) AND (belimumab OR benlysta)

Resultados: 7 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

- #1 MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees
- #2 "Libman-Sacks Disease" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease" OR "Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"
- #3 #1 OR #2
- #4 "belimumab" OR "benlysta"
- #5 #3 AND #4

Resultados: 289 títulos.

EMBASE

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

('systemic lupus erythematosus'/exp OR 'dermatovisceritism, malignant' OR 'disseminated lupus' OR 'disseminated lupus erythematoses' OR 'disseminated lupus erythematososis' OR 'disseminated lupus erythematosus' OR 'erythematoses visceralis' OR 'lupovisceritis' OR 'lupus erythematoses disseminatus' OR 'lupus erythematosus disseminatus' OR 'lupus erythematosus visceralis' OR 'lupus erythematosus, systemic' OR 'osler libman sacks disease' OR 's.l.e.' OR 'sle' OR 'systemic lupus erythematoses' OR 'systemic lupus erythematososis' OR 'systemic lupus erythematosus' OR 'systemic lupus erythematosus') AND ('belimumab'/exp OR 'belimumab' OR 'benlysta' OR 'gsk 1550188' OR 'gsk1550188' OR 'hgs 1006' OR 'hgs1006' OR 'lymphostat b') AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial,

randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled')

Resultados: 610 títulos.

Fonte: elaboração própria. CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com meta-análises e ECRs.
- Inclusão de pacientes adultos (≥ 18 anos) com LES ativo em uso de terapia padrão associado ao belimumabe por via IV (10 mg/kg/dose) como terapia adjuvante;
- Em comparação direta ou indireta com terapia padrão.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos clínicos fases I e II, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica, e tamanho amostral menor que 25 pacientes em cada braço. Também foram excluídos estudos individuais que avaliassem análises de subgrupo, análises *post-hoc* e de extensão de ECRs, estudos que avaliaram pacientes com nefrite lúpica ou gestantes, estudos observacionais, além de estudos que combinassem as intervenções IV e SC ou apenas SC, devido ao escopo da presente submissão. Algumas destas evidências foram apresentadas na seção de evidências adicionais no Anexo 1. O Anexo 3 informa as razões de exclusão dos títulos avaliados por texto completo.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

A extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes

variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (39), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para avaliação do risco de viés de ECRs, foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0). (40) Para a avaliação de revisões sistemáticas, foi utilizado o AMSTAR-2. (41,42)

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

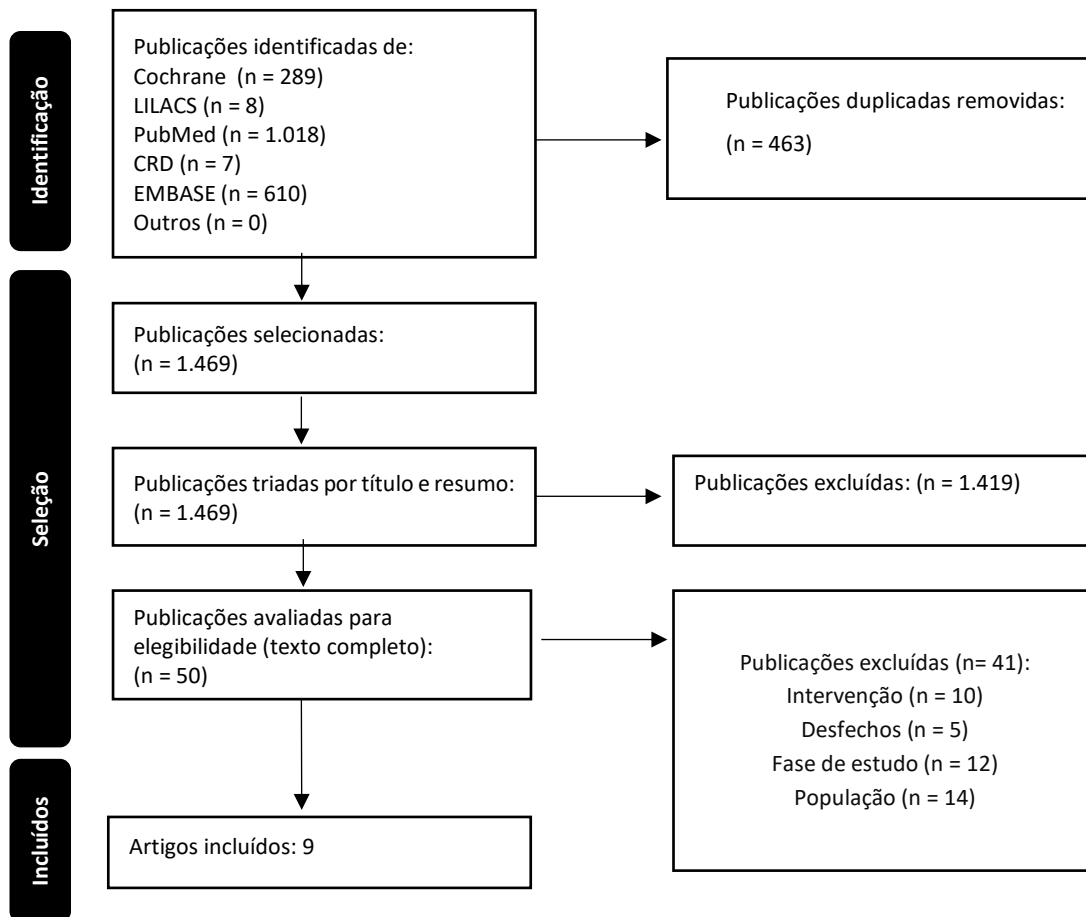
Segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (43), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 1.932 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram

50 citações para leitura na íntegra. Destas, 9 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 3; Tabela 5). Os resultados dos estudos incluídos na íntegra estão descritos na Tabela 16 e na Tabela 17. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão, são apresentados no Anexo 3.

Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: elaboração própria. CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 5. Estudos incluídos para análise.

Autor	Títulos	Publicação	Ano	Referência
Revisões sistemáticas com meta-análises				
Kandala et al.	<i>Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis</i>	<i>BMJ Open</i>	2013	(44)
Wei et al.	<i>Efficacy and safety of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis.</i>	<i>Clinical Therapeutics</i>	2016	(45)
Shamliyan et al.	<i>Additional improvements in clinical response from adjuvant biologic response modifiers in adults with moderate to severe systemic lupus erythematosus despite immunosuppressive agents: a systematic review and meta-analysis.</i>	<i>Clinical Therapeutics</i>	2017	(46)
Yoshijima et al.	<i>Usefulness of belimumab in adult patients with systemic lupus erythematosus evaluated using single indexes: a meta-analysis and systematic review.</i>	<i>Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental</i>	2024	(47)
ECRs				
Navarra et al.	<i>Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.</i>	<i>The Lancet</i>	2011	(48)
Furie et al.	<i>A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus.</i>	<i>Arthritis & Rheumatism</i>	2011	(49)
Zhang et al.	<i>A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea.</i>	<i>Annals of the Rheumatic Diseases</i>	2018	(50)
Sheikh et al.	<i>Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial.</i>	<i>The Lancet Rheumatology</i>	2021	(51)
Ginzler et al.	<i>Phase III/IV, randomized, fifty-two-week study of the efficacy and safety of belimumab in patients of Black African ancestry with systemic lupus erythematosus.</i>	<i>Arthritis and Rheumatology</i>	2022	(52)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídas quatro revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram o uso de belimumabe IV associado à terapia padrão frente a placebo, mais terapia padrão, em pacientes com LES ativo. (44–47) Dentre os desfechos avaliados, estão a taxa de resposta pelo índice SRI e avaliação de segurança (Tabela 6). 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. (44,53)

Foram incluídos cinco ECRs de fase III que avaliaram o uso de belimumabe mais terapia padrão frente a placebo, mais terapia padrão, em pacientes de diferentes países. Todos os estudos incluíram mais de 140 pacientes em cada braço e avaliaram pacientes adultos com LES ativo. (48–52)

É importante destacar que apesar de sinalizado nas tabelas abaixo como intervenção apenas o uso de belimumabe, esse foi feito em todos os estudos como terapia adjuvante, ou seja, associada à terapia padrão de base.

Tabela 6. Características metodológicas das revisões sistemáticas com meta-análise.

Autor, data	Kandala, 2013 (44)	Wei, 2016 (45)	Shamliyan, 2017 (46)	Yoshijima, 2024 (47)
Delineamento	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise
População	Pacientes adultos com LES ativo ¹	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo ¹	Pacientes adultos com LES ativo ¹
Intervenção e comparadores	Belimumabe ² IV Placebo ² ou terapia padrão	Belimumabe ² IV Placebo ² ou terapia padrão	Belimumabe ² IV Placebo ² ou terapia padrão	Belimumabe IV Placebo
Desfechos principais	Resposta clínica, atividade da doença, uso de corticosteroides, e segurança.	Resposta clínica e segurança	Mortalidade, resposta clínica, atividade da doença, qualidade de vida, uso de corticosteroides, <i>flares</i> e segurança	Atividade da doença e segurança

Fonte: elaboração própria. LES: lúpus eritematoso sistêmico; IV: intravenoso; ¹ Incluiu estudos de belimumabe realizados em pacientes com doença ativa. ²Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base.

Tabela 7. Características metodológicas dos ECRs.

Autor, data	Navarra, 2011 (48)	Furie, 2011 (49)	Zhang, 2018 (50)	Sheik, 2021 (51)	Ginzler, 2022 (52)
Local do estudo	Argentina, Austrália, Brasil, Chile, Colômbia, Hong Kong, Índia, Coreia do Sul, Peru, Filipinas, Romênia, Rússia, Taiwan	Estados Unidos, Áustria, Bélgica, Canadá, Costa Rica, República Tcheca, França, Alemanha, Israel, Itália, México, Holanda, Polônia, Porto Rico, Romênia, Eslováquia, Espanha, Suécia e Reino Unido	China, Japão e Coreia do Sul	Estados Unidos, Argentina, Australia, Brasil, Bulgária, Canadá, Chile, Colômbia, Croácia, República Tcheca, Estônia, Hong Kong, Hungria, Indonésia, Itália, Coreia do Sul, Lituânia, Malásia, México, Nova Zelândia, Peru, Filipinas, Polônia, Portugal, Romênia, Rússia, Sérvia, Eslováquia, Espanha, Suíça, Taiwan, Tailândia, Ucrânia	Brasil, Colômbia, França, África do Sul, Reino Unido e Estados Unido
Duração do estudo	52 semanas	76 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas – fase duplo-cega e seis meses – fase aberta
Delineamento	ECR duplo-cego de fase III	ECR duplo-cego de fase III	ECR duplo-cego de fase III	ECR de fase IV	ECR de fase III/IV + fase de extensão aberta
População	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES	Pacientes adultos com LES
Intervenção e comparadores	Belimumabe ¹ IV (N=290) Placebo (N=288)	Belimumabe ¹ IV (N=273) Placebo (N=275)	Belimumabe ¹ IV (N=470) Placebo (N=235)	Belimumabe ¹ IV (N=2.001) e placebo (N=2.002)	Belimumabe ¹ IV (N=299) e placebo (N=149)
Desfechos principais	Resposta clínica, atividade da doença, qualidade de vida, uso de corticosteroides, <i>flares</i> e segurança	Resposta clínica, atividade da doença, uso de corticosteroides, <i>flares</i> e segurança	Resposta clínica, atividade da doença, uso de corticosteroides, <i>flares</i> e segurança	Segurança	Resposta clínica, uso de corticosteroides e segurança

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; LES: lúpus eritematoso sistêmico; IV: intravenoso. ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base

Revisões sistemáticas com meta-análise

Kandala, 2013

Kandala *et al.*, 2013 (44), realizaram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia de belimumabe em pacientes com LES ativo.

Foram realizadas buscas nas bases *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *the Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), DARE, EMBASE, *HTA Database*, PubMed, e *Pre-Medline and Science Citation Index*. Foram incluídos ECRs que avaliaram o uso de belimumabe para o tratamento de LES em pacientes com autoanticorpo positivo.

Foram incluídos três ECRs, dentre os quais, BLISS-52 (48) e BLISS-76 (49) e um estudo de fase II (54).

No que tange a eficácia, foi possível observar que o uso de belimumabe associado a terapia padrão possibilitou uma chance 63% maior de alcançar o desfecho SRI na semana 52 quando comparado ao placebo mais terapia padrão (*odds ratio* [OR]: 1,63 [intervalo de confiança {IC} 95%: 1,27 a 2,09]). Além disso, foi observado um benefício estatisticamente significativo do belimumabe para a maioria dos desfechos principais, incluindo SELENA-SLEDAI (melhora de quatro pontos na semana 52 – OR: 1,63 [IC 95%: 1,28 a 2,05]), ausência de piora no PGA (OR: 1,5 [IC 95%: 1,16 a 1,95]), redução do uso de corticosteroides (OR: 1,52 [IC 95%: 1,0 a 2,42]), escore BILAG (sem novo BILAG 1A/2B em 52 semanas – OR: 1,37 [IC 95%: 1,04 a 1,81]), tempo até o primeiro *flare* (*hazard ratio* [HR]: 1,2 [IC 95%: 0,99 a 1,47]) e até *flare* grave (HR: 1,56 [IC 95%: 1,23 a 1,96]) ao longo de 52 semanas e semanas 24 a 52, quando em comparação com placebo mais terapia padrão. Ainda, a média do número de *flares* em 52 semanas (diferença da média: -0,64 [IC 95%: -1,09 a -0,19]) e a média do número de *flares* graves em 52 semanas (diferença média: -0,25 [IC 95%: -0,45 a -0,01]) também foram significativamente menores no grupo belimumabe que no comparador.

Quanto a análise de segurança, não foram observadas diferenças significativas entre belimumabe associado à terapia padrão e placebo mais terapia padrão para EAs. Embora tenha ocorrido mais EAs graves, mais infecções graves e mais mortes associadas ao belimumabe do que ao placebo, nenhuma das ORs para esses desfechos atingiu significância estatística.

Dessa forma, a superioridade do tratamento com belimumabe associado à terapia padrão comprovou-se eficaz como um possível tratamento para pacientes com LES ativo, com perfil de segurança tolerável.

Wei, 2016

Wei *et al.*, 2016 (45), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de belimumabe mais terapia padrão no tratamento do LES ativo *versus* placebo mais terapia padrão.

Até junho de 2015, foram conduzidas buscas nas bases PubMed, *Cochrane Library*, EMBASE, CINAHL, e *Science Citation Index*. Foram incluídos ECRs que avaliaram o uso de belimumabe para o tratamento de LES e que apresentaram dados de resposta por SRI e EAs e EAs graves. Foram incluídos quatro ECRs, dentre os quais estavam BLISS-52 (48), BLISS-76 (49) e uma análise combinada desses dois estudos (55).

Em termos de eficácia, observou-se que o uso de belimumabe mais terapia padrão resultou em uma chance 49% maior de alcançar a resposta SRI do que placebo mais terapia padrão (OR: 1,49 [IC 95%: 1,26 a 1,77]; p-valor<0,001).

Na análise de segurança, não foram observadas diferenças significativas entre belimumabe mais terapia padrão e placebo mais terapia padrão para EAs (OR: 1,08 [IC 95%: 0,83 a 1,39; p-valor=0,573) e EAs graves (OR: 1,07 [IC 95%: 0,88 a 1,29]; p-valor=0,506).

Assim, os autores concluíram que o uso de belimumabe mais terapia padrão leva a maior chance de resposta comparado a placebo mais terapia padrão, com perfil de segurança similar no tratamento de pacientes com LES ativo.

Shamliyan, 2017

Shamliyan *et al.*, 2017 (46), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia e segurança de biológicos no tratamento de pacientes com LES.

Até janeiro de 2017 foram conduzidas buscas na literatura nas bases PubMed, EMBASE, *Cochrane Library* e no site do *ClinicalTrials.gov*. Foram incluídos ECRs, meta-análises, estudos de base populacional e observacionais que avaliaram pacientes com LES, em uso de biológicos, frente a agentes imunossupressores. Foi testada a hipótese nula de não haver diferenças nos benefícios e danos ao paciente após intervenções ativas *versus* intervenções de controle.

O estudo incluiu 43 referências, das quais, dois eram os ECRs BLISS-52 (48) e BLISS-76 (49), cinco eram análises combinadas desses estudos (55–59) e dois eram estudos de extensão (52,60).

O uso de belimumabe associado à terapia padrão, quando comparado a apenas ao tratamento padrão, apresentou menor risco relativo (RR) de mortalidade nas semanas 52 a 80 (RR: 0,3 [IC 95%: 0,0 a 8,1]), além de ter apresentado maior risco de atingir a resposta SRI na semana 52 que a terapia padrão mais placebo (RR: 1,31 [IC 95%: 1,15 a 1,49]). Além disso, o uso de belimumabe associado à terapia padrão foi capaz de diminuir o risco de *flare* grave em 52 semanas (RR: 0,6 [IC 95%: 0,5 a 0,9]); além de possibilitar uma maior redução da dose de corticosteroides (RR: 1,5 [IC 95%: 1,1 a 2,1]). Ainda, o uso de belimumabe levou a maior risco que placebo de redução do escore SELENA-SLEDAI em pelo menos quatro pontos (RR: 1,3 [IC 95%: 1,1 a 1,5]) e de melhor resultado de qualidade de vida (RR: 1,17 [IC 95%: 1,04 a 1,32]), em 52 semanas e 48 semanas, respectivamente.

Quanto aos desfechos de segurança, não houve diferença significativa entre o tratamento com belimumabe associado à terapia padrão e o placebo associado à terapia padrão, visto que o RR de belimumabe *versus* placebo para ≥ 1 EA grave foi de 1,1 (IC 95%: 0,9 a 1,4).

Sendo assim, os autores concluíram que o belimumabe em associação à terapia padrão foi capaz de aumentar a eficácia do tratamento e diminuir a mortalidade, quando comparado a terapia padrão mais o placebo no tratamento de pacientes com LES ativo, mantendo o perfil de segurança.

Yoshijima, 2024

Yoshijima *et al.*, 2024 (47), realizou uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a segurança e eficácia de belimumabe em pacientes adultos com LES a partir de índices rotineiramente adotados na prática clínica, ao invés de índices utilizados nos ECRs.

Foram realizadas buscas de ECRs de LES publicados até 1 de dezembro de 2021 no PubMed (MEDLINE), no *Cochrane Library* (CENTRAL), no *ClinicalTrials.gov* e na *Japana Centra Revuo Medicina Web*. O critério de inclusão considerou ECRs com controle de placebo, adultos diagnosticados com LES ≥ 18 anos, uso de belimumabe independente do critério de administração, e avaliação dos sintomas de LES e segurança. Estudos não-intervencionais e ECRs incluindo pacientes com lupus nefrítico foram excluídos. O grupo controle deveria receber placebo em adição à terapia padrão de LES. Foi considerado o escore SLEDAI como medida do desfecho primário para eficácia. Foram consideradas como medidas para desfechos secundários a ausência de piora do escore BILAG, a ausência de piora do escore PGA, escore do Short Form 36 (SF-36) e o índice SLICC/ACR (SDI). O resultado primário de eficácia foi avaliado pelo número

de pacientes que melhoraram pelo menos 4 pontos no SLEDAI. Para o BILAG e o PGA, a eficácia foi avaliada pelo número de pacientes que atingiram esse índice.

Doze estudos atenderam aos critérios de inclusão; 5 foram incluídos na avaliação de eficácia e 9 na avaliação de segurança. Em todos os ECRs, patients com LES de moderada a grave receberam belimumabe em adição à terapia padrão, que incluíam glucocorticóides e/ou imunossuppressores e/ou antimaláricos. Os pacientes do grupo controle receberam placebo (por exemplo, solução salina) adicionado à terapia padrão. Em relação à dosagem de belimumabe IV, a dose aprovada internacionalmente é de 10 mg/Kg, mas alguns estudos utilizaram doses menores: 3 documentos de um estudo de fase II avaliaram 3 doses de belimumabe: 10, 4 e 1 mg/kg por IV; 2 ECRs multinacionais de fase III investigaram 2 doses: 10 e 1 mg/kg também por IV. Nesta meta-análise, a análise da eficácia centrou-se na avaliação da eficácia das doses aprovadas. Por conseguinte, apenas os pacientes que receberam as doses aprovadas internacionalmente foram incluídos na análise da eficácia.

Os resultados revelaram que que uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com belimumab alcançou uma redução de ≥ 4 pontos no SLEDAI, em comparação com o grupo placebo (RR: 1,28; [IC 95% 1,16 a 1,40; p-valor <0,00001). Não houve heterogeneidade significativa nesta análise. Em relação aos desfechos de eficácia secundários, os pacientes do grupo belimumab foram significativamente favoráveis à não obtenção de uma nova pontuação no domínio BILAG 1A/2B em comparação com os pacientes do grupo placebo (RR: 1,10; IC 95% 1,03 a 1,17; p-valor=0,005). Da mesma forma, os pacientes tratados com belimumabe foram significativamente mais favoráveis a não apresentarem piora do PGA (<0,3 aumento em relação ao *baseline*) em comparação com os pacientes que receberam placebo (RR: 1,12; IC 95%, 1,05 a 1,20; p-valor=0,0005). Não foi observada heterogeneidade estatística nestas análises. Para o SF-36 e o SDI, não foi possível efetuar uma meta-análise devido ao pequeno número de estudos.

A meta-análise demonstrou que a adição de belimumabe à terapia padrão é benéfica na redução da atividade da doença em pacientes com LES de moderada a grave.

ECRs

BLISS-52

Navarra, 2011 – Estudo pivotal

Navarra *et al.*, 2011 (48), conduziram um ECR de fase III (BLISS-52), multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de belimumabe associado à terapia padrão em pacientes com LES, ao longo de 52 semanas.

Pacientes adultos que preencheram os critérios do ACR para LES e tinham doença ativa (score ≥ 6 do SELENA-SLEDAI na triagem) foram incluídos no estudo. Outros critérios de inclusão foram anticorpo antinuclear (título $\geq 1:80$) ou anticorpo anti fita dupla de DNA positivos (anti-dsDNA; ≥ 30 UI/mL) e um regime de tratamento estável com doses fixas de prednisona (0 a 40 mg/dia) ou não utilização de AINES, antimaláricos ou imunossupressores por pelo menos 30 dias antes da primeira dose de belimumabe.

Os principais critérios de exclusão foram nefrite lúpica ativa grave ou lúpus do sistema nervoso central (SNC); gravidez; e tratamento prévio com qualquer medicamento direcionado a linfócitos B (incluindo rituximabe), ciclofosfamida intravenosa dentro de seis meses após a inclusão e Ig intravenosa ou prednisona (> 100 mg/dia) dentro de três meses. Pacientes com nefrite lúpica grave foram definidos como aqueles com proteinúria >6 g/24 h ou creatinina sérica $>2,5$ mg/dl, e aqueles que necessitaram de hemodiálise ou prednisona em altas doses (>100 mg/dia) dentro de 90 dias do início do estudo. (83) Pacientes com manifestação grave no SNC (incluindo convulsões, psicose, síndrome cerebral orgânica, acidente vascular cerebral, cerebrite ou vasculite do SNC) foram definidos como aqueles que necessitaram de intervenção terapêutica num período ≤ 60 dias antes da entrada no estudo. (63, 82) O estudo foi aprovado por um conselho de revisão institucional central ou local ou comitê de ética, e todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para placebo ou belimumabe 1 mg/kg ou 10 mg/kg, ambos por via IV. A randomização foi estratificada de acordo com a pontuação SELENA-SLEDAI (6 a 9 *versus* ≥ 10), concentração de proteinúria (<2 g/24 h *versus* ≥ 2 g/24 h) na triagem e origem étnica (afrodescendente ou indígena americano [nativo do Alasca ou índio americano da América do Norte, do Sul ou Central] *versus* outro). A administração intravenosa do medicamento e avaliação dos pacientes foi realizada a cada quatro semanas durante o estudo de 52 semanas.

Os pacientes receberam belimumabe por infusão intravenosa por uma hora nos dias 0, 14 e 28, e depois a cada 28 dias até 48 semanas, associado à terapia padrão. O regime de terapia padrão foi baseado nas manifestações da doença de cada paciente e estava de acordo com a abordagem do país e da instituição e consistente com os critérios de inclusão e exclusão do protocolo. As mudanças no padrão de atendimento foram restritas após 16 semanas de tratamento para medicamentos imunossupressores e após 24 semanas para medicamentos antimaláricos. A dose de prednisona não foi restringida nas primeiras 24 semanas, mas exigiu redução em 25% ou 5 mg acima da dose inicial, sem aumentos adicionais no restante do estudo. Os investigadores reduziram a dose de prednisona com base em seu julgamento clínico. Foi proibida a adição de um novo medicamento imunossupressor ou biológico a qualquer momento, novo medicamento antimalárico ou inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) após quatro meses ou estatinas após seis meses do estudo. Como os inibidores da ECA podem reduzir a proteinúria renal sem afetar a atividade da doença, a preocupação era que a adição de um novo inibidor ECA próximo ao desfecho primário pudesse iniciar uma melhora nos escores renais no SELENA-SLEDAI ou na avaliação do BILAG sem melhorar a atividade da doença a longo prazo no LES. Raramente, as estatinas podem causar sintomas e aumentos nas concentrações de creatina fosfoquinase que mimetizam miosite, o que pode ser confundido com piora da atividade da doença. Outros medicamentos anti-hipertensivos e hipolipemiantes foram permitidos durante o estudo. Os pacientes que necessitaram e tomaram medicamentos proibidos pelo protocolo durante o estudo foram julgados como falhas no tratamento e descontinuados do estudo. Os índices de atividade (SELENA-SLEDAI, SELENA-SLEDAI *Flare* Index modificado [SFI], BILAG, e PGA) foram avaliados a cada quatro semanas com exames laboratoriais prescritos, com uma avaliação final na semana 52. EAs, sinais vitais, medicamentos concomitantes, exames laboratoriais (hematologia, bioquímica, urinálise, razão proteína / creatinina na urina e resultados de testes de gravidez) foram registrados a cada visita do estudo. A QVRS foi avaliada através do SF-36.

O desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta SRI na semana 52. Com os critérios SRI, um respondedor foi definido como tendo uma 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*. Os principais desfechos secundários foram a proporção de pacientes com pelo menos uma redução de quatro pontos a partir do *baseline* na pontuação SELENA-SLEDAI na semana 52, variação média na pontuação PGA na semana 24, variação média no componente físico do SF-36 na semana 24, e proporção de pacientes com uma redução média na dose de prednisona de pelo

menos 25% a partir do *baseline* para 7,5 mg/dia ou menos durante as semanas 40 a 52. Outros desfechos secundários incluíram avaliação de outros três componentes do SRI com tempo, taxa de e tempo para *flares* de LES medido pelo SFI, BILAG durante 52 semanas, efeitos poupadores de esteroides e alterações de biomarcadores a partir do *baseline*. A segurança também foi avaliada.

Ao todo foram randomizados 865 pacientes em três grupos: belimumabe 1 mg/kg (n=288), 10 mg/kg (n=290), placebo (n=287), os quais não diferiram em nenhuma das principais características do *baseline* ou nos motivos de descontinuação do tratamento. Para fins desse dossiê, apenas o braço de belimumabe com dose de 10 mg/kg será descrito, uma vez que essa é a dose recomendada em bula.

O desfecho da resposta SRI foi significativamente mais alto em pacientes incluídos no grupo 10 mg/kg do que no grupo placebo na semana 52 (Tabela 8; Figura 4A). Respostas significativamente maiores foram observadas em cada visita até a semana 52, começando na semana 16 (mas não incluindo a semana 20) com belimumabe 10 mg/kg (10 mg/kg: p-valor=0,0486 na semana 16, p-valor=0,0112 na semana 24, p-valor=0,0008 na semana 28, p-valor=0,0013 na semana 32, p-valor=0,0013 na semana 36, p-valor=0,0001 na semana 40, p-valor <0,0001 na semana 44, p-valor=0,0002 na semana 48 e p-valor=0,0006 na semana 52; Figura 4A). Além disso, significativamente mais pacientes no grupo belimumabe obtiveram melhora na pontuação SELENA-SLEDAI de pelo menos quatro pontos na semana 52 quando em comparação ao grupo placebo (Tabela 8). Mais pacientes tratados com belimumabe 10 mg/kg 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 do que aqueles que receberam placebo (Tabela 8). Os pacientes que receberam belimumabe apresentaram maior probabilidade de estabilização da doença – ou seja, sem piora no escore de PGA (aumento <0,3) – na semana 52 do que no grupo placebo (Tabela 8).

Tabela 8. Desfechos primário e secundários do estudo BLISS-52.

	Belimumabe 10 mg/kg (n=290)	Placebo (n=287)	Belimumabe 10 mg/kg <i>versus</i> placebo	
			OR (IC 95%)	p-valor
Taxa de resposta SRI*	167 (58%)	125 (44%)	1,83 (1,30 a 2,59)	0,0006
Redução ≥4 pontos no SELENA-SLEDAI†	169 (58%)	132 (46%)	1,71 (1,21 a 2,41)	0,0024
Sem piora por BILAG#	236 (81%)	210 (73%)	1,62 (1,09 a 2,42)	0,0181
Sem piora por PGA	231 (80%)	199 (69%)	1,74 (1,18 a 2,55)	0,0048
Região geográfica				
Ásia-Pacífico	59/119 (50%)	42/109 (39%)	1,57 (0,93 a 2,66)	0,0942
América Latina	85/140 (61%)	71/145 (49%)	1,61 (1,01 a 2,58)	0,0469
Europa oriental	23/31 (74%)	12/33 (36%)	5,03 (1,72 a 14,70)	0,0032
<i>Flare</i> da doença				
SFI				
Tempo até o primeiro <i>flare</i> durante 52 semanas (dias; mediana, amplitude)§	119 (1–367)	84 (1–368)	0,76¶ (0,63 a 0,91)	0,0036
Pacientes com <i>flare</i>	205 (71%)	230 (80%)	-	-
SFI, grave				

	Belimumabe 10 mg/kg (n=290)	Placebo (n=287)	Belimumabe 10 mg/kg versus placebo OR (IC 95%)	p-valor
Pacientes com <i>flare</i>	40 (14%)	66 (23%)	0,57 ¶ (0,39 a 0,85)	0,0055
BILAG				
Novo 1A ou 2B	54 (19%)	86 (30%)	0,58¶ (0,41 a 0,81)	0,0016
Novo 1A	29 (10%)	58 (20%)	0,45¶ (0,28 a 0,70)	0,0004
Escore PGA				
Variação (média dos mínimos quadrados, EP) na semana 24†	−0,50 (0,04)	−0,35 (0,04)	−0,15 (−0,23 a −0,07)	0,0003
Melhora (diminuição ≥0,3) na semana 52	187 (64%)	141 (49%)	1,88 (1,35 a 2,63)	0,0002
Atividade poupadora de corticosteroides				
Dose reduzida de prednisona ≥25% a ≤7,5 mg/dia durante as semanas 40 a 52†	38/204 (19%)	23/192 (12%)	1,75 (0,99 a 3,08)	0,0526
Dose reduzida de prednisona ≥50% na semana 52	64/231 (28%)	39/220 (18%)	1,78 (1,13 a 2,79)	0,0122
Dose aumentada de prednisona para >7,5 mg/dia na semana 52 de ≤7,5 mg/dia	17/86 (20%)	34/95 (36%)	0,44 (0,22 a 0,88)	0,0196
Pacientes com redução sustentada (≥12 semanas)** na dose de prednisona a partir do <i>baseline</i> >7,5 mg/dia	57/204 (28%)	29/192 (15%)	1,96¶ (1,25 a 3,07)	0,0032
QVRS (componente físico do SF-36- variação absoluta a partir do <i>baseline</i>)				

	Belimumabe 10 mg/kg (n=290)	Placebo (n=287)	Belimumabe 10 mg/kg versus placebo	
			OR (IC 95%)	p-valor
Semana 24 (média dos mínimos quadrados, EP) [†]	3,34 (0,55)	3,26 (0,54)	0,08 (-1,00 a 1,15)	0,8870
Semana 52 (média dos mínimos quadrados, EP)	4,19 (0,60)	2,84 (0,60)	1,35 (0,17 a 2,54)	0,0247
Biomarcadores				
Mediana (amplitude interquartil) variação na concentração de C3 a partir do <i>baseline</i> na semana 52	5,59% (-5,80 a 20,63)	-3,03% (-13,70 a 7,89)	-	<0,0001
Retorno de baixas concentrações de C3 ao normal ^{##}	40/117 (34%)	14/99 (14%)	-	0,0005
Variação mediana (amplitude interquartil) nas concentrações de C4 a partir do <i>baseline</i> na semana 52	30,38%(6,67 a 64,29)	0 (-14,29 a 23,81)	-	<0,0001
Retorno de baixas concentrações de C4 ao normal ^{§§}	63/147 (43%)	23/119 (19%)	-	<0,0001
Retorno da hipergamaglobulinemia ao normal	64/131 (49%)	22/115 (19%)	-	<0,0001
Variação mediana (amplitude interquartil) na concentração do anti-dsDNA a partir do <i>baseline</i> até a semana 52 ¶¶	-37,57% (-59,44 a -13,04)	-12,26% (-43,33 a 50,38)	-	<0,0001
Anti-dsDNA positivo ao negativo na semana 52	31/182 (17%)	9/159 (6%)	-	0,0008

Fonte: Navarra, 2011. (48) SRI: *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*; SELENA-SLEDAI: *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group*; PGA: *Physician's Global Assessment*; SFI: *Systemic Lupus Erythematosus Flare Index*; SF-36 PCS: *36-item Short-Form Health Survey physical component summary* (componente físico); C3: Componente 3 do complemento; C4: Componente 4 do complemento; EP: erro padrão; OR: *odds ratio*. *Porcentagem de pacientes com redução no escore SELENA-SLEDAI de pelo menos 4, sem piora com o índice BILAG (sem novos *flares* 1A ou 2B) e sem piora do escore PGA (aumento <0,3) na semana 52. [†]Desfecho secundário principal. [#]Nenhum novo *flare* BILAG 1A ou 2B. [§]*Flares* leves a moderados ou graves. ¶*Hazard ratio*. | | Diferença de tratamento. **Redução sustentada da prednisona (≥12 semanas até a semana 52) de pelo menos 50% ou para menos de 7,5 mg/dia. ^{††}As alterações nas concentrações de C3, C4 e anti-dsDNA foram analisadas pelo teste de Wilcoxon, e o retorno de C3, C4 e hipergamaglobulinemia ao normal foi analisado pelo uso de um teste de razão de verossimilhança. *Odds ratios* não foram aplicáveis. ^{##}Baixa concentração de C3 é inferior a 0,90 g/L. ^{§§}Baixa concentração de C4 é inferior a 0,16 g/L. ¶¶Pacientes que foram positivos no *baseline* com ensaio anti-dsDNA (imunoglobulina G) com uma faixa detectável de 30 a 3600 UI/mL.

A taxa de *flares* da doença foi reduzida e o tempo para *flares* da doença aumentou durante 52 semanas com belimumabe, quando avaliado com SFI e novos escores de domínio de órgão BILAG 1A ou 2B (Tabela 8; Figura 4B–D). A melhora na taxa de *flares* por SFI foi observada já na semana 12 nos grupos tratados com belimumabe (Figura 4B). O risco de desenvolver qualquer *flare* por SFI leve a moderado ou grave foi reduzido em 24% com belimumabe 10 mg/kg em comparação com placebo (Tabela 8; Figura 4B). Para pacientes que receberam belimumabe 10 mg/kg, os riscos de desenvolver *flare* grave por SFI, um novo *flare* de domínio de órgão BILAG 1A ou 2B e um novo *flare* de BILAG A durante 52 semanas foram significativamente reduzido em 43%, 42% e 55%, respectivamente, em comparação com o grupo placebo (Tabela 8; Figura 4C e D).

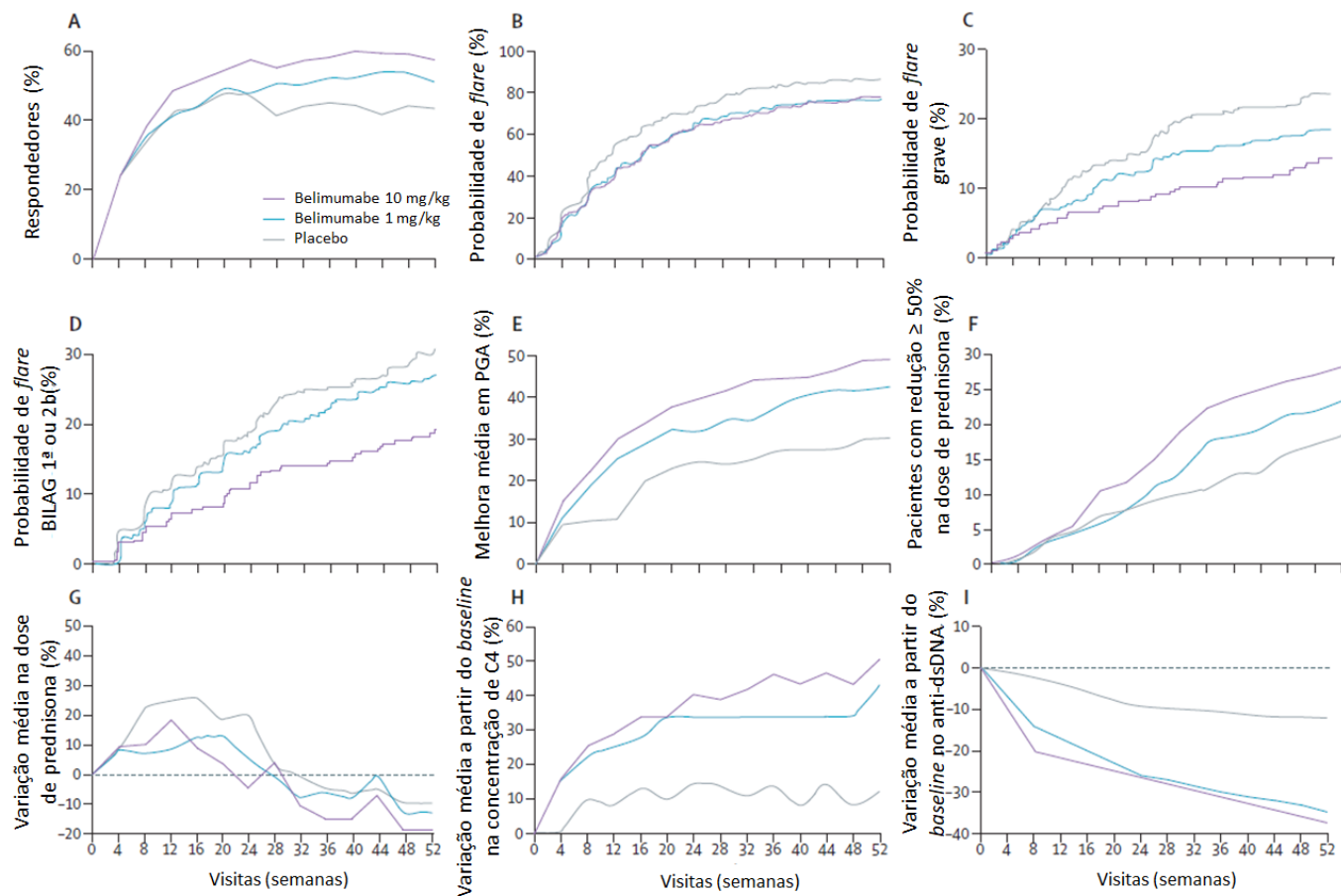
Belimumabe 10 mg/kg resultou em maior redução média absoluta no escore de PGA, representando melhora na semana 24, quando comparado ao placebo (Tabela 8). Na semana 52, significativamente mais pacientes tiveram uma redução de pelo menos 0,3 em seus escores de PGA no grupo belimumabe do que no grupo placebo (Tabela 8). As reduções percentuais na PGA a partir do *baseline* foram significativamente maiores já em quatro semanas com belimumabe 10 mg/kg do que com placebo; essas diferenças foram mantidas ao longo das 52 semanas (10 mg/kg: p-valor= 0,0489 na semana quatro, p-valor= 0,0008 na semana oito e p-valor<0,0001 nas semanas 12 a 52; Figura 4E). Para 31% (n=265) dos pacientes com doses de prednisona de 7,5 mg/dia ou menos no *baseline*, foram observados aumentos significativamente menores para mais de 7,5 mg/dia na semana 52 com belimumabe 10 mg/kg do que com placebo (Tabela 8). As proporções de pacientes com pelo menos 50% de redução na dose de prednisona foram significativamente maiores com belimumabe 10 mg/kg em todas as consultas das semanas 24 a 52 (10 mg/kg: p-valor= 0,0461 na semana 24, p-valor= 0,0052 na semana 28, p-valor= 0,0009 na semana 32, p-valor= 0,0024 na semana 36, p-valor= 0,0012 na semana 40, p-valor= 0,0074 na semana 44, p-valor= 0,0100 na semana 48, e p-valor= 0,0122 na semana 52; Figura 4F). Para pacientes com doses de prednisona superiores a 7,5 mg/dia no *baseline*, a probabilidade de uma redução sustentada da dose (12 semanas até a semana 52) foi maior com belimumabe 10 mg/kg do que com placebo (Tabela 8).

O uso de prednisona foi significativamente maior no grupo placebo do que no grupo belimumabe 10 mg/kg das semanas 12 a 52 (p-valor= 0,0077 na semana 12, p-valor= 0,0001 na semana 16, p-valor= 0,0012 na semana 20, p-valor= 0,0006 na semana 24, p-valor= 0,0005 na semana 28, p-valor= 0,0005 na semana 32, p-valor= 0,0005 na semana 36, p-valor= 0,0003 na semana 40, p-valor= 0,0010 na semana 44, p-valor= 0,0017 na semana 48 e p-valor= 0,0009 na semana 52; Figura 4G). Nas primeiras 16 semanas do estudo, menos de 2% dos pacientes

tiveram um novo medicamento antimalárico adicionado ao seu regime de tratamento ou a dose do medicamento imunossupressor aumentado, e nenhum deles descontinuou qualquer um desses medicamentos. O número de pacientes que falharam ao tratamento como resultado do uso de medicamentos restritos a qualquer momento durante o estudo foi maior no grupo placebo (10% [30/287]) que no grupo belimumabe 10 mg/kg (6% [18/290]; OR: 0,57 [IC 95%: 0,31 a 1,04]). Embora o grupo de tratamento na semana 24 não tenha diferido significativamente nas pontuações para o domínio do componente físico do SF-36, belimumabe levou a aumento absoluto médio significativo na semana 52 em comparação com placebo (Tabela 8).

O uso de belimumabe aumentou ou retornou as concentrações de complemento ao normal já na semana quatro (10 mg/kg: p-valor<0,001 nas semanas 4 a 52; Figura 4H). Foram observadas concentrações reduzidas de anticorpos anti-dsDNA já na semana oito e hipergamaglobulinemia resolvida de maneira geralmente dependente da dose (10 mg/kg: p-valor<0,0001 na semana oito, p-valor=0,0009 na semana 24 e p-valor<0,0001 na semana 52; Figura 4I). Na semana 52, significativamente mais pacientes converteram de positivos para negativos para anticorpos anti-dsDNA nos grupos belimumabe que no grupo placebo (Tabela 8).

Figura 4. Resultados para desfechos primários e componentes.



Fonte: Navarra, 2011. (48) BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group*; PGA: *Physician's Global Assessment*; C4: Componente 4 do complemento.

Durante as 52 semanas de tratamento e oito semanas de seguimento, a ocorrência de EAs, EAs graves (incluindo infecções), anormalidades laboratoriais e interrupções devido a EAs foram semelhantes nos grupos (Tabela 9). Mais de 90% das infecções graves em todos os grupos resultaram em internação hospitalar. Nenhum padrão foi observado para os diferentes tipos de infecções nos grupos. As reações à infusão foram semelhantes entre os grupos. As taxas de hipersensibilidade ou reações à infusão graves foram numericamente maiores no grupo belimumabe que no grupo placebo. Ao todo, apenas uma reação anafilática foi reportada após a administração da primeira dose de belimumabe 10 mg/kg.

Quanto à óbitos, foram reportados quatro casos no grupo belimumabe 10 mg/kg e três no grupo comparador. Não foram relatadas malignidades. Das 17 gestações com desfechos conhecidos, as taxas de aborto espontâneo ou natimorto foram semelhantes nos três grupos. Dois natimortos foram relatados após pré-eclâmpsia: um no grupo placebo e um no grupo belimumabe 10 mg/kg.

A ocorrência de anormalidades laboratoriais de graus 3 e 4 não diferiu entre os grupos. Reduções a partir do *baseline* nas concentrações de IgG, IgM e IgA foram significativamente maiores (p-valor<0,0001) no grupo belimumabe 10 mg/kg, quando em comparação ao placebo. Não foram observadas infecções severas com neutropenia severa ou hipogamaglobulinemia.

Tabela 9. Desfechos de segurança.

	Belimumabe 10 mg/kg (n=290)	Placebo (n=287)
EAs (n≥1)	266 (92%)	263 (92%)
EA grave (n≥1)	41 (14%)	36 (13%)
EA severo (n≥1)	33 (11%)	34 (12%)
Descontinuação por EAs	15 (5%)	19 (7%)
Mortes	4 (1%)	3 (1%)
Neoplasia	0	0
Infecções		
Todas	194 (67%)	183 (64%)

	Belimumabe 10 mg/kg (n=290)	Placebo (n=287)
Infecções graves (n≥1)	13 (4%)	17 (6%)
Infecções severas (n≥1)†	7 (2%)	9 (3%)
Admissões ao hospital por infecções	11 (4%)	17 (6%)
Infecções oportunistas	1 (<1%)‡	0

EAs emergentes do tratamento (≥10% de qualquer grupo de tratamento)

Cefaleia	66 (23%)	76 (26%)
Infecção do trato respiratório superior	36 (12%)	47 (16%)
Artralgia	33 (11%)	34 (12%)
Infecção do trato urinário	26 (9%)	25 (9%)
Influenza	33 (11%)	25 (9%)
Diarreia	30 (10%)	20 (7%)
Nasofaringite	20 (7%)	23 (8%)
Hipertensão	17 (6%)	30 (10%)
Náusea	23 (8%)	31 (11%)
Reações infusionais§		
Todas (incluindo hipersensibilidade)	48 (17%)	49 (17%)
Necessitou intervenção médica¶	25 (9%)	24 (8%)
Grave	4 (1%)	1 (<1%)

Anormalidades laboratoriais de graus 3/4 em >2% dos pacientes que receberam belimumabe 10 mg/kg

Glóbulos brancos (<2×10 ⁹ L)	12 (4%)	10 (3%)
Neutrófilos (<1×10 ⁹ L)	11 (4%)	11 (4%)
Linfócitos (<5×10 ⁸ L)	75 (26%)	73 (25%)

	Belimumabe 10 mg/kg (n=290)	Placebo (n=287)
Hemoglobina (≤ 80 g/L)	5 (2%)	14 (5%)
Tempo de protrombina (17,25s)	16 (6%)	12 (4%)
Proteinúria (>2 g/24 h)**	40 (14%)	51 (18%)
Hipogamaglobulinemia (<4 g/L)††	1 ($<1\%$)‡‡	0
Variação mediana (amplitude interquartil) a partir do <i>baseline</i> na Ig§§		
IgG	-15,6% (-23,92 a -6,64)	-3,6% (-14,50 a 6,10)
IgA	-16,0% (-25,11 a -7,17)	-2,7% (-13,35 a 8,68)
IgM	-30,0% (-40,00 a -19,47)	-3,2% (-14,87 a 11,84)
Gravidez		
Todas	11 (4%)	5 (2%)
Aborto espontâneo ou natimorto¶¶	5/9 (56%)	3/5 (60%)

Fonte: Navarra, 2011. (48) EAs: eventos adversos; Ig: imunoglobulina. *Um óbito foi reportado relacionado ao LES > 15 semanas após última dose de belimumabe e descontinuação do estudo; †Graus 3/4; ‡Sepse causada por *Acinetobacter baumannii* que ocorreu no dia 16 no grupo randomizado para 10 mg/kg, e foi julgada por ser uma infecção oportunística; o paciente se recuperou com antibiótico. Não houve relato de tuberculose; § reações de infusão que ocorrem no dia da infusão e foram solucionadas dentro de sete dias, e todas as reações de hipersensibilidade que ocorreram no dia da infusão: essas incluíram três casos de reações anafiláticas (duas graves e uma moderada), todas foram solucionadas no dia da reação ao tratamento; ¶ interrupção de tratamento ou descontinuação do medicamento; || 58% (n=19/33) dos pacientes que receberam belimumabe e 83% (n=10/12) no grupo placebo com tempo de protrombina de graus 3/4 estavam tomando varfarina; **Avaliado pelo uso da relação proteína/creatinina na urina; †† grau 3 é concentração de IgG menor do que 4g/L; grau 4 é concentração de IgG menor do que 2,5g/L; ‡‡ um pacientes apresentou hipergamaglobulinemia IgG grau 2 no *baseline*; §§IgG coletadas nas semanas oito, 24, 40 e 52, e IgM e IgA na semana 52; ¶¶ resultados baseados em pacientes com desfechos conhecidos.

BLISS-76

Furie, 2011 – Estudo pivotal

Furie *et al.*, 2011 (49), conduziram um ECR de fase III (BLISS-76), multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de belimumabe associado à terapia padrão em pacientes com LES, ao longo de 76 semanas.

Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, diagnosticados com LES de acordo com os critérios ACR, com doença ativa (escore SELENA-SLEDAI ≥ 6) na triagem; e soropositividade

definida por dois resultados de anticorpo antinuclear ou anti-dsDNA positivos (títulos de anticorpo antinuclear $\geq 1:80$ e/ou anticorpos anti-dsDNA ≥ 30 UI/mL). Para serem incluídos no BLISS-76, os pacientes obedeceram os mesmos critérios do BLISS-52. (48) Os pacientes incluídos eram da Europa ou América do Norte/Central. Foi necessário um regime de tratamento estável por ≥ 30 dias antes da primeira dose do estudo; o tratamento estável podia incluir prednisona (ou equivalente) isolada (7,5 a 40 mg/dia) ou combinada (0 a 40 mg/dia) com medicamentos antimaláricos, AINES e/ou terapias imunossupressoras.

Os critérios de exclusão incluíram doença intercorrente grave, nefrite lúpica ativa grave, manifestações graves do SNC e gravidez. O tratamento prévio com uma terapia direcionada às células B foi excludente, assim como qualquer agente biológico em investigação dentro de um ano da triagem ou agente não biológico em investigação dentro de 60 dias. As exclusões de medicamentos adicionais incluíram ciclofosfamida IV dentro de seis meses e um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF), anakinra, Ig IV, prednisona > 100 mg/dia ou plasmáfereze dentro de três meses da triagem, bem como imunização com uma vacina de vírus vivo dentro de um mês. As características gerais dos pacientes no *baseline* foram bem equilibradas entre os grupos.

Pacientes com LES em uso de terapia padrão foram randomizados (1:1:1) para receber placebo ou belimumabe 1 ou 10 mg/kg por via IV durante uma hora nos dias 0, 14 e 28, e a cada 28 dias até a semana 76. Embora a iniciação de um medicamento imunossupressor fosse proibido durante o estudo, a adição de um novo medicamento antimalárico e aumentos de dose de medicamentos imunossupressores ou antimaláricos concomitantes foram permitidos até a semana 16. Após a semana 16, no entanto, as doses máximas de imunossupressores ou antimaláricos não puderam ser maiores do que a dose inicial ou da semana 16. Para corticosteroides, qualquer dose foi permitida até a semana 24; da semana 24 até a semana 44, a dose deveria estar abaixo de 25% ou 5 mg do *baseline*. Entre as semanas 44 e 52, não foi permitido nenhum aumento em relação à dose mais alta do *baseline* ou da semana 44. Das semanas 52 a 68, a dose tinha que estar dentro de 25% ou 5 mg do *baseline*, e um aumento acima da dose mais alta do *baseline* ou da semana 68 foi proibido após a semana 68. A prednisona pode ser reduzida a critério do investigador. A adição de um novo agente biológico a qualquer momento, um inibidor do sistema renina-angiotensina após quatro meses, ou um novo inibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A-redutase após seis meses foram proibidos; outros agentes anti-hipertensivos ou hipolipemiantes foram permitidos durante o estudo. O SELENA-SLEDAI, PGA, BILAG e SFI foram avaliados a cada quatro semanas (exceto semanas 56 e 64), assim como EAs, sinais vitais, medicações concomitantes e exames laboratoriais e de gravidez. Na randomização, os pacientes foram estratificados pelo escore SELENA-SLEDAI (6 a 9

versus ≥ 10), proteinúria ($< \textit{versus} \geq 2$ g/24 h) e raça (descendente de afro-americanos ou indígenas *versus* outros).

O desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta SRI na semana 52. Uma resposta SRI foi definida como uma redução ≥ 4 pontos no escore SELENA-SLEDAI, nenhum novo escore de domínio de órgão BILAG A e não mais que um novo escore BILAG B, e sem piora (aumento $< 0,3$) no escore PGA *versus* o valor no *baseline*. Os principais desfechos secundários foram taxa de resposta SRI na semana 76, porcentagem de pacientes com redução ≥ 4 pontos a partir do *baseline* na pontuação SELENA-SLEDAI na semana 52, alteração na PGA na semana 24, variação no componente físico do SF-36 na semana 24 e porcentagem de pacientes com uma dose média de prednisona que foi diminuída $\geq 25\%$ a partir do *baseline* e foi $\leq 7,5$ mg/dia durante as semanas 40 a 52. A atividade da doença também foi avaliada com o SFI, modificado para excluir o critério único de aumento da pontuação SELENA-SLEDAI para > 12 como definição de *flare* grave. A segurança também foi avaliada.

Ao todo, foram randomizados 826 pacientes e 819 receberam ao menos uma dose do tratamento do estudo. Sendo 275 alocados no grupo placebo, 271 no grupo belimumabe 1mg/kg e 273 no grupo belimumabe 10 mg/kg. Para fins desse dossiê, apenas o braço de belimumabe com dose de 10 mg/kg será descrito, uma vez que essa é a dose recomendada em bula.

Quanto ao desfecho primário de eficácia, houve mais respondedores SRI na semana 52 no grupo belimumabe 10 mg/kg do que no grupo placebo (43,2% *versus* 33,5%; p-valor=0,017; Tabela 10 e Figura 5A). A duração da resposta SRI nos respondedores da semana 52 foi significativamente maior com belimumabe 10 mg/kg do que com placebo por um a seis meses antes ou após a visita da semana 52 (Figura 5B). Em comparação com pacientes tratados com placebo, mais pacientes tratados com belimumabe 10 mg/kg preencheram o critério para o componente SELENA-SLEDAI do SRI (p-valor=0,006).

Quanto aos desfechos secundários, as taxas de resposta SRI foram numericamente maiores com belimumabe 10 mg/kg (38,5%; p-valor= 0,13) *versus* placebo (32,4%) na semana 76 (Tabela 10 e Figura 5A). Além disso, o efeito do tratamento com belimumabe usando um SRI modificado, que exigia limiares mais altos para o componente SELENA-SLEDAI (ou seja, começando com uma redução ≥ 5 pontos e evoluindo para uma redução ≥ 10 pontos) foi avaliado. Esses critérios de resposta mais rigorosos aumentaram a diferenciação do tratamento com belimumabe do placebo nas semanas 52 e 76, com belimumabe 10 mg/kg atingindo uma diferença significativa

do placebo para cada limiar SELENA-SLEDAI na semana 76 (todos p-valor <0,05; Tabela 10 e Figura 5C).

Ainda, significativamente mais pacientes que receberam belimumabe 10 mg/kg tiveram uma redução ≥ 4 pontos na pontuação SELENA-SLEDAI na semana 52 *versus* placebo (46,5% *versus* 35,3%; p-valor= 0,006; Tabela 10). A avaliação das variações no SELENA-SLEDAI (análise de suporte) usando o método de imputação da última observação realizada revelou melhoras significativas na variação percentual média na pontuação SELENA-SLEDAI para belimumabe 10 mg/kg das semanas 44 a 76 (Figura 5D). Quanto ao escore de PGA, não houve diferenças significativas na variação média na semana 24 entre os grupos placebo (-0,49) e belimumabe 10 mg/kg (0,44).

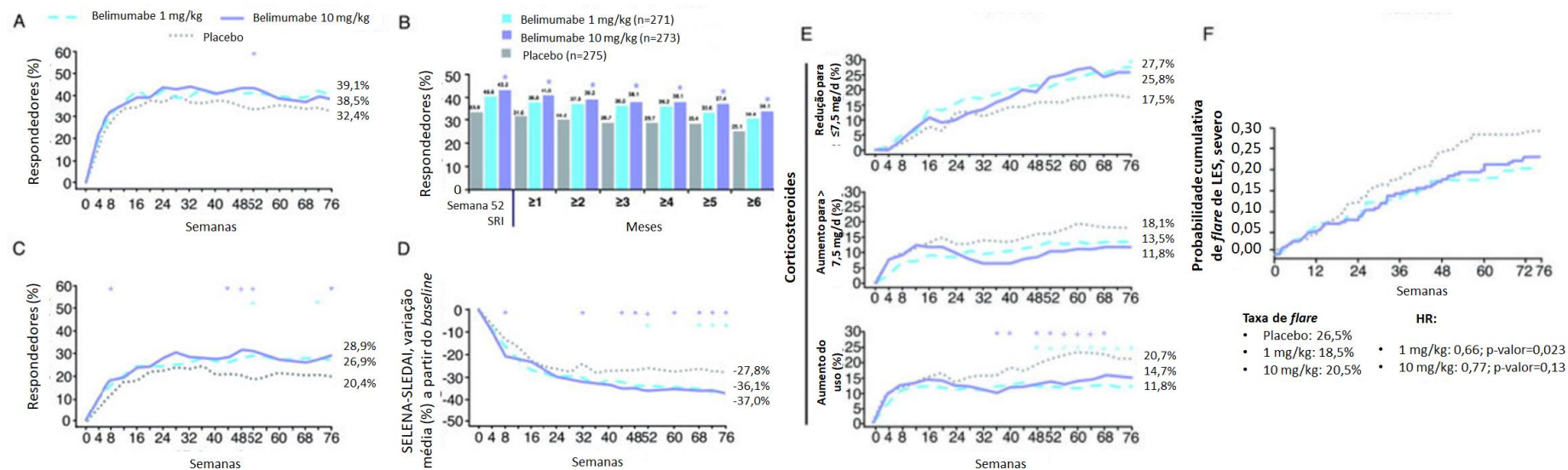
Do total de pacientes, 46% (n=376) estava recebendo prednisona (ou equivalente) $>7,5$ mg/dia no *baseline*. Maiores proporções de pacientes que receberam belimumabe 10 mg/kg (18%) foram capazes de reduzir os corticosteroides em $\geq 25\%$ e para $\leq 7,5$ mg/dia entre as semanas 40 e 52 em comparação com placebo (13%), mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas (Tabela 10). Mais pacientes tratados com belimumabe que estavam recebendo prednisona $>7,5$ mg/dia no *baseline* foram capazes de reduzir sua dose para $\leq 7,5$ mg/dia ao longo do tempo até a semana 76 (Figura 5E). Adicionalmente, menos pacientes em uso de belimumabe necessitaram de aumentos de dose para $> 7,5$ mg/dia ao longo de 76 semanas, embora as diferenças nesses subgrupos não tenham alcançado significância estatística (Figura 5E).

Quanto as falhas ao tratamento, houve uma maior incidência de violação das regras da dose da prednisona no grupo placebo na semana 76 (14,9%) do que no grupo belimumabe 10 mg/kg (8,1% [p-valor= 0,011]). Houve também uma tendência para uma maior proporção de pacientes tratados com placebo aumentarem sua dose de prednisona durante a maior parte do estudo, incluindo as semanas 52 a 76 (Figura 5E).

Não houve diferenças significativas na variação média no escore do componente físico do SF-36 na semana 24 entre o grupo belimumabe 10 mg/kg (+3,21) e o grupo placebo (+3,35). As melhoras no escore do componente físico do SF-36 PCS na semana 52 foram +3,44 para belimumabe 10 mg/kg *versus* +2,85 para placebo, e na semana 76 foram +3,95 *versus* +3,37, respectivamente.

Os riscos de *flares* graves ao longo de 76 semanas foram reduzidos em 23% com 10 mg/kg (p-valor= 0,13; Tabela 10 e Figura 5F). A magnitude da redução no risco de *flares* graves foi ainda maior com o tratamento com belimumabe das semanas 24 a 76 (Tabela 10).

Figura 5. Resultados clínicos do estudo BLISS-76. A) taxa de resposta SRI ao longo de 76 semanas; B) durabilidade da resposta SRI da semana 52 por um a seis meses antes ou depois da visita da semana 52; C) taxa de resposta SRI modificada (redução de ≥ 6 pontos) ao longo de 76 semanas; D) variação percentual média no SELENA-SLEDAI (análise da última observação realizada); E) porcentagens de pacientes com dose de corticosteroide reduzida para $\leq 7,5$ mg/dia de $> 7,5$ mg/dia no baseline (topo; n = 376) e aumentada para $> 7,5$ mg/dia de $\leq 7,5$ mg/dia no baseline (meio; n = 443), e com aumento do uso de corticosteroide em 76 semanas (base); F) probabilidade cumulativa de flare de LES.



Furie, 2011. (49) SRI: *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*; SELENA-SLEDAI: *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment–Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; LES: *lupus eritematoso sistêmico*; HR: *hazard ratio*. * p-valor < 0,05, + p-valor < 0,01, # p-valor < 0,001.

Tabela 10. Desfechos clínicos e de biomarcadores do estudo BLISS-76.

Parâmetros de eficácia	Placebo (n=275)	Belimumabe 10 mg/kg (n=273)
Taxa de resposta SRI na semana 52, n (%)[*]	92 (33,5)	118 (43,2) [†]
Redução ≥4 pontos no SELENA-SLEDAI	97 (35,3)	127 (46,5) [‡]
Sem piora por BILAG[¶]	180 (65,5)	189 (69,2)
Sem piora por PGA	173 (62,9)	190 (69,6)
Melhora da pontuação SRI por SELENA-SLEDAI na semana 52, n (%)		
SRI 5, n (%) [#]	56 (20,4)	89 (32,6) §
SRI 6, n (%) [#]	52 (18,9)	84 (30,8) [‡]
SRI 7, n (%) ^{**}	29/216 (13,4)	46/216 (21,3) [†]
SRI 8, n (%) ^{**}	28/210 (13,3)	45/210 (21,4) [†]
SRI 9, n (%) ^{**}	12/147 (8,2)	22/143 (15,4)
SRI 10, n (%) ^{**}	12/140 (8,6)	21/136 (15,4)
Taxa de resposta SRI na semana 76, n (%)[*]	89 (32,4)	105 (38,5)
Redução ≥4 pontos no SELENA-SLEDAI	93 (33,8)	113 (41,4)
Sem piora por BILAG[¶]	162 (58,9)	173 (63,4)
Sem piora por PGA	160 (58,2)	172 (63,0)
Melhora da pontuação SRI por SELENA-SLEDAI na semana 76, n (%)		
SRI 5, n (%) [#]	60 (21,8)	84 (30,8) [†]

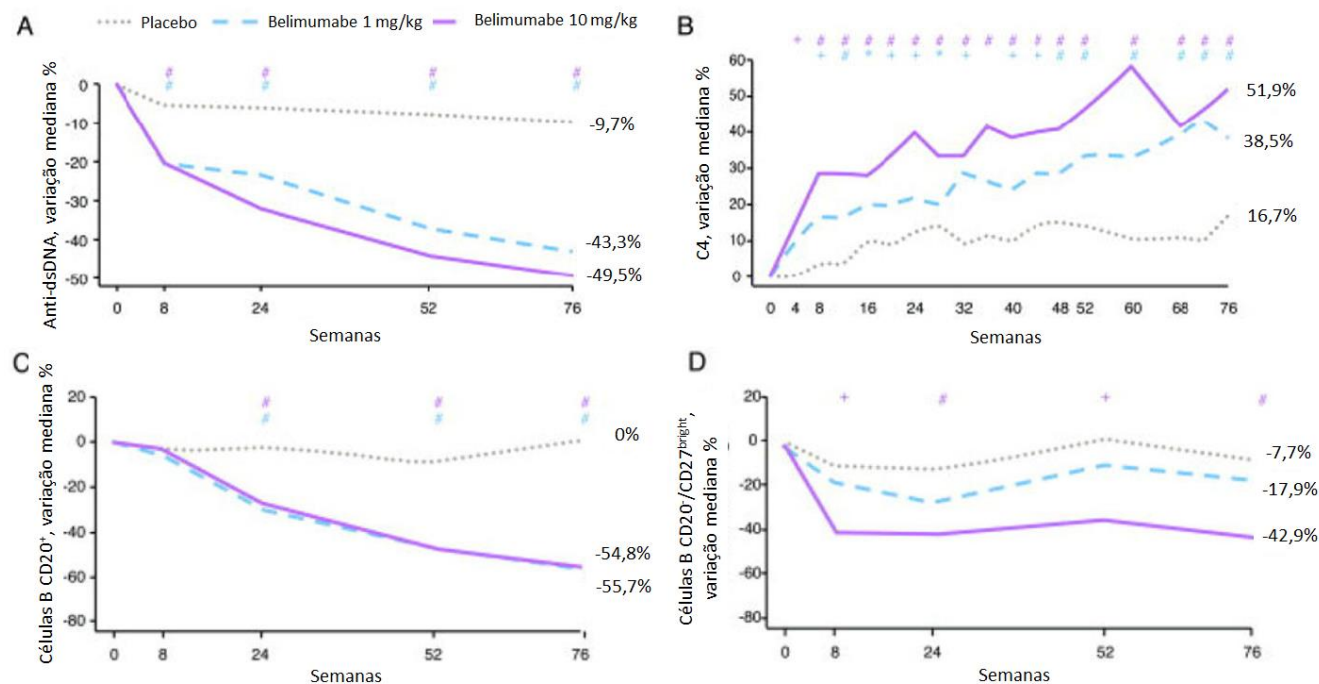
Parâmetros de eficácia	Placebo (n=275)	Belimumabe 10 mg/kg (n=273)
SRI 6, n (%)#	56 (20,4)	79 (28,9)†
SRI 7, n (%)**	30/216 (13,9)	47/216 (21,8)†
SRI 8, n (%)**	27/210 (12,9)	46/210 (21,9)‡
SRI 9, n (%)**	7/147 (4,8)	22/143 (15,4)‡
SRI 10, n (%)**	7/140 (5,0)	19/136 (14,0)†
Efeitos poupadores de esteroides		
Redução de prednisona ≥ 25% para ≤ 7,5 mg/dia nas semanas 40 a 52, n (%)	16/126 (12,7)	21/120 (17,5)
Redução de prednisona até ≥ 25% para ≤ 7,5 mg/dia nas semanas 64 a 76, n (%)	22/126 (17,5)	29/120 (24,2)
SRI - flares graves		
Pacientes com flares por mais de 76 semanas, n (%)	73 (26,5)	56 (20,5)
HR (IC 95%)		0,77 (0,54 a 1,09)
Pacientes com flare das semanas 24 a 76, n/N (%)	52/239 (21,8)	37/236 (15,7)
HR (IC 95%)		0,70 (0,46 a 1,07)
Biomarcadores		
Normalização de baixo C3, n (%)††		
Semana 52	16/77 (20,8)	37/85 (43,5)‡
Semana 76	13/70 (18,6)	40/78 (51,3)§
Normalização de baixo C4, n (%)††		
Semana 52	17/99 (17,2)	52/112 (46,4)§

Parâmetros de eficácia	Placebo (n=275)	Belimumabe 10 mg/kg (n=273)
Semana 76	17/93 (18,3)	52/102 (51,0)§
Anti-dsDNA positivo para negativo, n (%) ^{‡‡}		
Semana 52	10 (8,3)	19 (14,5)
Semana 76	11 (9,8)	23 (19,2) [†]

Furie, 2011. (49) Os p-valores são para comparação pareada do grupo placebo com o grupo de tratamento com belimumabe 1 ou 10 mg/kg. SRI: *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*; SELENA-SLEDAI: *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment–Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group*; PGA: *Physician's Global Assessment*; SFI: *Systemic Lupus Erythematosus Flare Index*; SF-36 PCS: *36-item Short-Form Health Survey physical component summary* (componente físico); C3: Componente 3 do complemento; C4: Componente 4 do complemento; HR: *hazard ratio*. *Porcentagem de pacientes com redução no SELENA-SLEDAI ≥ 4 pontos e sem piora pelo índice BILAG (sem novos *flares* A/2B) e sem piora pelo escore PGA (aumento $< 0,3$ pontos). [†]p-valor $< 0,05$. [‡]p-valor $< 0,01$. [§]p-valor $< 0,001$. ||desfecho secundário principal. ¶ Sem novos *flares* BILAG 1A/2B. #SRI modificado com base na redução de 5 a 6 pontos no SELENA-SLEDAI incluiu todos os pacientes para análise. **SRI modificado com base na redução de 7 a 10 pontos em pacientes avaliados com SELENA-SLEDAI que tinham pontuação ≥ 7 a 10 pontos no *baseline*. ^{††}baixo C3: < 90 mg/dL, baixo C4: < 16 mg/dL. ^{‡‡} Em pacientes que foram positivos no *baseline* para anti-dsDNA (IgG) com um intervalo detectável de 30 a 3600 UI/mL.

O tratamento com belimumabe permitiu reduções rápidas e sustentadas nos níveis de anticorpos anti-dsDNA, bem como aumentos nas concentrações de C3 e C4, em comparação com placebo (Figura 6A e B). A normalização de C3 e C4 baixos e anti-dsDNA positivo foi mais provável com belimumabe 10 mg/kg do que com placebo (Tabela 10). Ainda, belimumabe 10 mg/kg levou a reduções nas células B (CD20⁺) nas semanas 24, 52 e 76 (p-valor < 0,001; Figura 6C).

Figura 6. Biomarcadores selecionados no estudo BLISS-76. A) variação percentual mediana do anti-dsDNA em pacientes positivos para anti-dsDNA no *baseline*; B) variação percentual mediana do C4 em pacientes com valores baixos (<16 mg/dL) no *baseline* (nota: as variações percentuais medianas na semana 76 do C3 em pacientes com valores baixos [<90 mg/dL] no *baseline* foram 4,8%, 18,9% e 21,1% para placebo e belimumabe 1 e 10 mg/kg, respectivamente.); C) variação percentual mediana no subconjunto de células B CD20⁺, D) Variação percentual mediana no subconjunto de células B de plasma de curta duração CD20⁻/CD27^{bright}.



Furie, 2011. (49) C3: componente 3 do complemento; C4: componente 4 do complemento. * p-valor < 0,05. + p-valor < 0,01. # p-valor < 0,001.

A incidência de EAs, anormalidades laboratoriais e infecções, bem como EAs graves e/ou severos, incluindo infecções, neoplasias e mortes, foi semelhante entre os grupos (Tabela 11). Quanto a óbitos, uma morte ocorreu em pacientes que receberam belimumabe 10 mg/kg, sendo por parada cardíaca após o início de um *flare* de LES grave em vários órgãos. Tal morte não foi considerada relacionada ao tratamento do estudo. As taxas de infecção grave foram semelhantes em todos os grupos de tratamento. Nenhum paciente morreu de infecção. Uma infecção oportunística – infecção disseminada por citomegalovírus – ocorreu em um paciente três semanas após a terceira dose de belimumabe 10 mg/kg e foi resolvida com medicamento antiviral. Este paciente tinha histórico de uso de esteroides em altas doses e também estava sendo tratado com azatioprina. As taxas de reações graves à infusão foram de 0,7% e 1,5% com placebo e belimumabe 10 mg/kg, respectivamente, e nenhuma anafilaxia foi relatada.

Tabela 11. Desfechos de segurança ao longo de 76 semanas.

EAs emergentes do tratamento*	Placebo (n=275)	Belimumabe 10 mg/kg (n=273)
≥1 EA	253 (92,0)	253 (92,7)
≥1 EA grave	54 (19,6)	61 (22,3)
≥1 EA severo	52 (18,9)	54 (19,8)
Descontinuação devido a EAs	23 (8,4)	23 (8,4)
Mortes	0	1 (0,4)
Neoplasias, todas	1 (0,4)	2 (0,7)
Órgãos sólidos [†]	1 (0,4)	1 (0,4)
Pele, não melanoma [‡]	0	1 (0,4)
Infecções		
Todas	190 (69,1)	202 (74,0)
≥1 EA de infecção grave	16 (5,8)	20 (7,3)
≥1 EA de infecção severa [§]	11 (4,0)	7 (2,6)
Infecções oportunistas	0	1 (0,4)

EAs emergentes do tratamento (≥ 10% de qualquer um dos grupos de tratamento)

EAs emergentes do tratamento*	Placebo (n=275)	Belimumabe 10 mg/kg (n=273)
Infecção do trato respiratório superior	58 (21,1)	54 (19,8)
Cefaleia	38 (13,8)	44 (16,1)
Infecção do trato urinário	43 (15,6)	44 (16,1)
Artralgia	43 (15,6)	41 (15,0)
Náusea	27 (9,8)	46 (16,8)
Diarreia	28 (10,2)	33 (12,1)
Nasofaringite	24 (8,7)	43 (15,8)
Sinusite	28 (10,2)	31 (11,4)
Dor nas costas	21 (7,6)	27 (9,9)
Fadiga	25 (9,1)	21 (7,7)
Pirexia	21 (7,6)	29 (10,6)
Bronquite	21 (7,6)	32 (11,7)
Insônia	13 (4,7)	17 (6,2)
Reações infusionais ^{ll}		
Todas (incluindo hipersensibilidade)	27 (9,8)	37 (13,6)
Que necessitaram intervenção médica [¶]	9 (3,3)	17 (6,2)
Severa	1 (0,4)	3 (1,1)
Anormalidades laboratoriais de grau 3 ou 4 em > 2% dos pacientes		
Glóbulos brancos (< 2 × 10 ⁹ L)	12 (4,4)	11 (4,0)
Neutrófilos (< 1 × 10 ⁹ L)	20 (7,3)	16 (5,9)
Linfócitos (< 5 × 10 ⁸ L)	80 (29,1)	76 (27,9)
Hemoglobina (≤ 80 g/L)	15 (5,5)	5 (1,8)
Tempo de protrombina (17,25 s) [#]	31 (11,6)	30 (11,2)
Proteinúria (> 2 g/24 h) ^{**}	21 (7,7)	28 (10,4)
Hipogamaglobulinemia (< 4 g/L) ^{††}	1 (0,4)	1 (0,4)
Variação média em Ig a partir do <i>baseline</i> na semana 76^{‡‡}		

EAs emergentes do tratamento*	Placebo (n=275)	Belimumabe 10 mg/kg (n=273)
IgG	-0,8	-16,4
IgA	-2,1	-20,4
IgM	-3,8	-35,0

Gravidez, n

Todas	0	2
Nascido vivo sem anomalia congênita	0	1

Furie, 2011. (49) EAs: eventos adversos; Ig: imunoglobulina. * Exceto quando indicado de outra forma, os valores são o número de pacientes e porcentagem (%) ou proporção de pacientes que sofreram EA ou anormalidade laboratorial ao longo de 76 semanas de estudo. † Placebo: tumor carcinoide do estômago; e belimumabe 10 mg/kg: carcinoma basocelular. ‡ Carcinoma de células escamosas. § Graus 3 e 4. || Reações à infusão que ocorreram no dia da infusão e foram resolvidas dentro de sete dias, e todas as reações de hipersensibilidade que ocorreram no dia da infusão. ¶ Medicamento do estudo interrompido ou descontinuado, ou medicamento administrado. #81%, e 87% dos pacientes que receberam placebo, e belimumabe 10 mg/kg, respectivamente, com tempo de protrombina graus 3/4 que estavam recebendo varfarina ou outro antagonista de vitamina K. †† Grau 3 = IgG < 4 g/L; grau 4 = IgG < 2,5 g/L. ‡‡ Coletados nas semanas oito, 16, 24, 32, 40, 52, 64, and 76. §§ O terceiro resultado foi uma rescisão eletiva. |||| A segunda gravidez foi perdida no seguimento.

Em conclusão, mais pacientes com LES e anticorpo antinuclear ou anti-dsDNA positivos tratados com terapia padrão mais belimumabe atingiram o desfecho primário de eficácia em comparação com pacientes que receberam placebo, com um perfil de segurança tolerável, ao longo de 76 semanas.

BEL113750

Zhang, 2018 – Estudo pivotal

Zhang *et al.*, 2018 (50), conduziram um ECR de fase III (BELL113750), multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, em pacientes asiáticos com LES com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de belimumabe associado à terapia padrão.

Os critérios de inclusão e exclusão foram semelhantes aos previamente reportados nas descrições dos ECRs BLISS-52 (48) e BLISS-76 (49) com o adendo de que o BELL113750 incluiu apenas pacientes da China, Japão e Coreia do Sul, que foram acompanhados ao longo de 52 semanas.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para receberem belimumabe 10 mg/kg por via IV ou placebo associados à terapia padrão.

O desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta do SRI-4 na semana 52 (definida como uma redução ≥ 4 pontos a partir do *baseline* na pontuação SELENA-SLEDAI, sem piora (aumento $< 0,3$ pontos do *baseline*) no PGA e nenhum novo escore de domínio de órgão A do BILAG ou dois novos escores de domínio de órgão BILAG B *versus* o *baseline*). A resposta SRI-4 ao longo do tempo também foi analisada. Os desfechos secundários foram a porcentagem de pacientes com uma redução ≥ 4 pontos a partir do *baseline* na pontuação SELENA-SLEDAI na semana 52, a porcentagem de pacientes com uma resposta SRI7 (redução de ≥ 7 pontos a partir do *baseline* na pontuação SELENA-SLEDAI, sem piora [$< 0,3$ aumento de pontos a partir do *baseline*] no PGA e nenhuma nova pontuação de domínio de órgão BILAG A ou duas novas pontuações de domínio de órgão BILAG B *versus* o *baseline*) na semana 52, tempo para o primeiro *flare* grave (de acordo com o SFI modificado) por mais de 52 semanas e número de dias de dose diária de prednisona (ou equivalente) $\leq 7,5$ mg/dia e/ou reduzida em 50% a partir do *baseline* ao longo de 52 semanas em pacientes com dose no *baseline* de $> 7,5$ mg/dia.

Avaliações adicionais de prednisona (ou equivalente) incluíram a dose cumulativa de prednisona ao longo de 52 semanas e a porcentagem de pacientes cuja dose média de prednisona foi reduzida em $\geq 25\%$ do *baseline* para $\leq 7,5$ mg/dia (ou equivalente) durante as semanas 40 a 52. Outros desfechos incluíram a duração da resposta SRI-4 em 52 semanas e melhora do BILAG por domínio de órgão em pacientes com escore de domínio A ou B no *baseline*. A segurança também foi avaliada.

Foram incluídos 707 pacientes para receber placebo (n=236) ou belimumabe (n=471). A população de segurança compreendeu 705 pacientes (placebo n=235; belimumabe n=470) e a população por intenção de tratar modificada (mITT)⁷ compreendeu 677 pacientes (placebo n=226; belimumabe n=451).

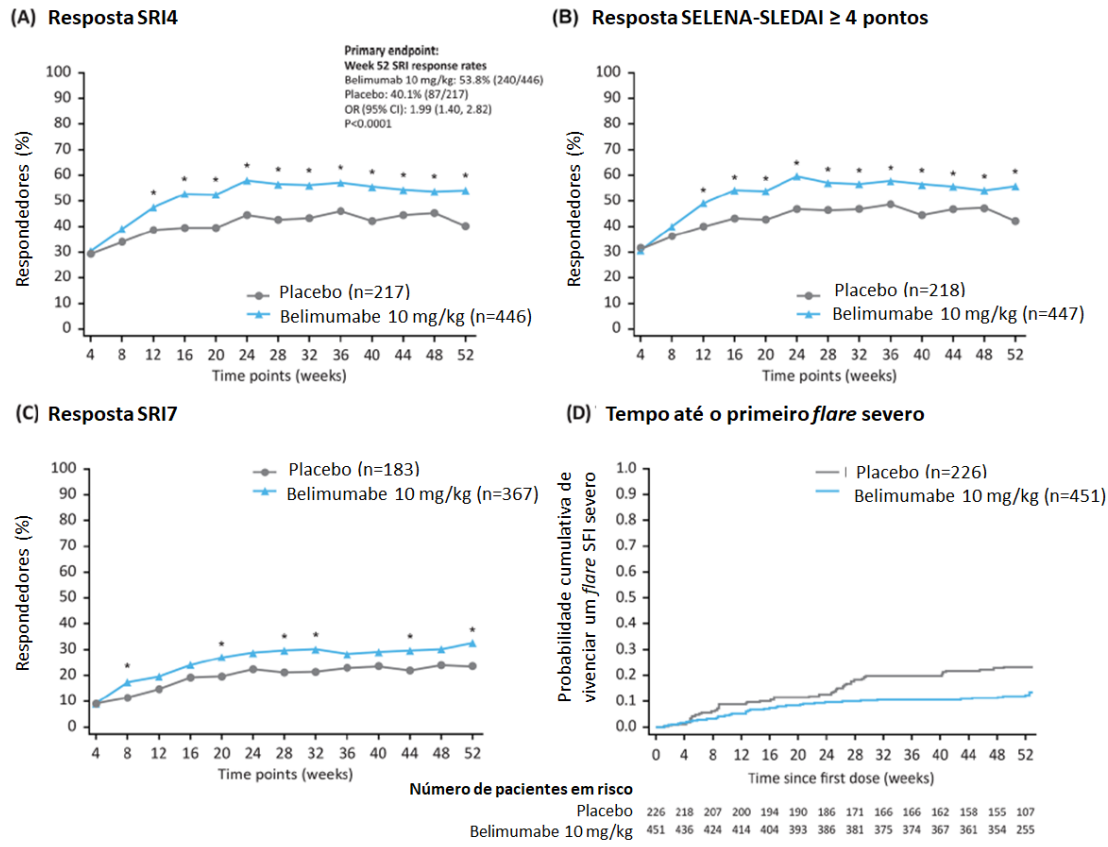
Melhoras significativas foram observadas com o tratamento com belimumabe para o desfecho primário, com mais pacientes no grupo do belimumabe alcançando resposta SRI-4 na semana 52 em comparação com placebo (53,8% [240/446] *versus* 40,1% [87/217]; OR: 1,99 [IC 95%: 1,40 a 2,82; p-valor $<0,0001$]) (Figura 7A). Diferenças significativas entre os grupos de tratamento foram observadas a partir da semana 12 e mantidas até a semana 52. A análise dos componentes individuais do desfecho primário demonstrou melhoras significativas em favor do belimumabe para todos os três parâmetros.

⁷ Compreendeu a população de segurança, com a exclusão de 28 pacientes de um local (devido a questões de conformidade).

Melhoras significativas também foram observadas para todos os quatro principais desfechos secundários. Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo do belimumabe alcançou uma redução ≥ 4 pontos a partir do *baseline* na pontuação SELENA-SLEDAI na semana 52 em comparação com placebo (55,7% [249/447] *versus* 42,2% [92/218]; OR: 2,00 [IC 95%: 1,41 a 2,83; p-valor=0,0001])(Figura 7B). Além disso, mais pacientes que receberam belimumabe alcançaram uma resposta SRI7 na semana 52 em comparação com aqueles que receberam placebo (32,4% [119/367] *versus* 23,5% [43/183]; OR: 1,76 [IC 95%: 1,13 a 2,74; p-valor=0,0116]) (Figura 7C). Uma porcentagem menor de pacientes no grupo de belimumabe apresentou um *flare* grave em comparação com placebo (12,0% [54/451] *versus* 22,1% [50/226]), representando um risco 50% menor para aqueles que receberam belimumabe (HR: 0,50 [IC 95%: 0,34 a 0,73; p-valor= 0,0004]) (Figura 7D). Em pacientes com uma dose inicial de prednisona $> 7,5$ mg/dia, houve uma redução significativa no uso de esteroides favorecendo o belimumabe (classificação ANCOVA, p-valor=0,0288). Embora a mediana do número de dias em que a dose equivalente de prednisona tenha sido $\leq 7,5$ mg/dia e/ou reduzida em 50% tenha sido zero em ambos os grupos, o percentil superior foi maior para belimumabe em comparação com placebo (213,5 *versus* 172,0 dias), refletindo as durações mais longas de uso reduzido de esteroides observado para pacientes no grupo belimumabe em comparação com placebo (Figura 8).

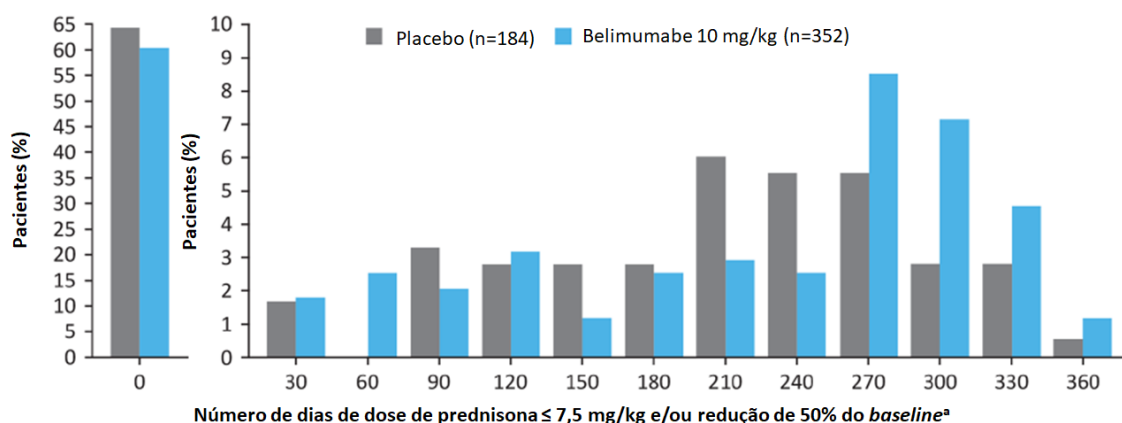
Em toda a população, a dose cumulativa de prednisona (ou equivalente) ao longo de 52 semanas foi significativamente menor no belimumabe *versus* placebo (p-valor=0,0005; Tabela 12). Em comparação com o grupo placebo, mais pacientes no grupo belimumabe tiveram uma redução da dose de prednisona $\geq 25\%$ para $\leq 7,5$ mg/dia durante as semanas 40 a 52 (10,9% *versus* 15,6%; OR: 1,68 [IC 95%: 0,95 a 2,96; p-valor=0,0721]). Quanto a duração da resposta SRI na semana 52, uma proporção maior de pacientes no grupo belimumabe em comparação com placebo teve uma resposta SRI até a semana 52 para cada intervalo de duração mensal. Entre os pacientes com escore de domínio BILAG A ou B no *baseline*, a melhora do BILAG na semana 52 em favor do belimumabe foi observada nas manifestações hematológicas (p-valor=0,0445), mucocutânea (p-valor=0,0250), musculoesquelética (p-valor=0,0078) e gerais (p-valor=0,0069).

Figura 7. Desfechos de eficácia, a cada visita (população mITT), (A) resposta SRI-4; (B) redução ≥ 4 pontos no SELENA-SLEDAI; (C) resposta SRI7 e (D) tempo para o primeiro *flare* grave.



Zhang, 2018. (50) *p-valor<0,05 (modelo de regressão logística para belimumabe *versus* placebo com variáveis independentes grupo de tratamento, país, pontuação SELENA-SLEDAI no *baseline* [≤ 9 *versus* ≥ 10] e níveis basais de complemento [baixo C3 e/ou C4 *versus* sem baixo C3 ou C4]). C3/C4, componente 3 do complemento/componente 4 do complemento; SELENA SLEDAI: *Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-SLE Disease Activity Index*; SFI: *SLE Flare Index*; SRI: *SLE Responder Index*.

Figura 8. Histograma com o número de dias da dose diária de prednisona $\leq 7,5$ mg/dia (ou equivalente) e/ou reduzida em 50% a partir do *baseline* entre pacientes com dose diária de prednisona inicial $> 7,5$ mg/dia (população mITT).



Zhang, 2018. (50) ^aHistograma produzido *post hoc*; o número de dias indica o ponto médio da categoria, ou seja, o dia 30 representa os dias 15 a 45. mITT: população por intenção de tratar modificada.

Tabela 12. Doses de prednisona* durante 52 semanas (população mITT).

	Placebo (n=226)	Belimumabe 10 mg/kg (n=451)
Dose de prednisona no <i>baseline</i> , média (DP), mg/dia	17,2 (10,82)	16,0 (10,66)
Dose cumulativa de prednisona durante 52 semanas, mediana (25 ^o a 75 ^o percentil), mg [†]	4758,1 (3597,5 a 6695,0)	4190,0 (3090,0 a 5475,0)
p-valor [‡]		0,0005
Número de pacientes com dose de prednisona no <i>baseline</i> $> 7,5$ mg/dia, n (%)	184 (81,4)	352 (78,0)
Número de dias em que a prednisona foi reduzida para $\leq 7,5$ mg/dia e/ou em 50% a partir do <i>baseline</i> em 52 semanas, mediana (25 ^o a 75 ^o percentil) [§]	0 (0,0 a 172,0)	0 (0,0 a 213,5)
p-valor		0,0288
Pacientes com redução de prednisona em $\geq 25\%$ a partir do <i>baseline</i> para $\leq 7,5$ mg/dia durante as semanas 40 a 52, n (%) [§]	20 (10,9)	55 (15,6)
p-valor		0,0721

Zhang, 2018. (50) mITT: população por intenção de tratar modificada; DP: desvio padrão. *Ou semelhante; [†]Dose diária imputada após abandono/falha do tratamento; [‡]*Versus* placebo; [§]Entre os pacientes com dose de prednisona $> 7,5$ mg/dia no *baseline*; ¶*Versus* placebo (regressão logística).

A incidência geral de EAs foi semelhante entre os grupos placebo e belimumabe (75,7% *versus* 74,9%; Tabela 13) e a maioria dos EAs foi de gravidade leve ou moderada. O EA mais comumente relatado nos grupos placebo e belimumabe foi infecção do trato respiratório superior (16,6% *versus* 13,8%, respectivamente). A incidência de EAs graves foi maior para placebo (18,3%) do que belimumabe (12,3%), com taxas semelhantes de EAs infecciosos graves relatados em ambos os grupos (5,5% *versus* 5,3%, respectivamente).

As incidências de EA de interesse especial foram semelhantes entre os grupos placebo e belimumabe (Tabela 13). Não houve suicídios consumados e tentativas de suicídio no grupo belimumabe; houve uma tentativa de suicídio no grupo placebo e um caso de ideação suicida no grupo belimumabe.

Tabela 13. Desfechos de segurança.

EAs, n (%)	Placebo (n=235)	Belimumabe 10 mg/kg (n=470)
Qualquer EA	178 (75,7)	352 (74,9)
EA relacionado ao tratamento*	55 (23,4)	136 (28,9)
EA grave	43 (18,3)	58 (12,3)
EA severo	25 (10,6)	39 (8,3)
EA grave e/ou EA severo	47 (20,0)	64 (13,6)
EA resultando em descontinuação	22 (9,4)	29 (6,2)
Morte	1 (0,4)	0 (0,0)
EAs por termos preferidos†, ‡		
Infecção do trato respiratório superior	39 (16,6)	65 (13,8)
Nasofaringite	26 (11,1)	56 (11,9)
Pirexia	21 (8,9)	30 (6,4)
Infecção viral do trato respiratório superior	15 (6,4)	34 (7,2)
Tosse	16 (6,8)	30 (6,4)
Diarreia	14 (6,0)	28 (6,0)
Herpes zoster	12 (5,1)	29 (6,2)

EAs, n (%)	Placebo (n=235)	Belimumabe 10 mg/kg (n=470)
Cefaleia	16 (6,8)	23 (4,9)
Infecção do trato urinário	11 (4,7)	21 (4,5)
Infecção bacteriana do trato respiratório superior	13 (5,5)	16 (3,4)
Dor abdominal	8 (3,4)	17 (3,6)
Infecção bacteriana do trato urinário	2 (0,9)	20 (4,3)
Dor abdominal superior	6 (2,6)	15 (3,2)
Tontura	7 (3,0)	14 (3,0)
Náusea	4 (1,7)	17 (3,6)
Hipocalcemia	8 (3,4)	11 (2,3)
Dor orofaríngea	10 (4,3)	7 (1,5)
Nefrite lúpica	7 (3,0)	7 (1,5)
EAs de interesse especial		
Neoplasia	0	1 (0,2)
Reações sistêmicas pós-infusão§	29 (12,3)	61 (13,0)
Graves	1 (0,4)	0
Infecções de interesse especial	20 (8,5)	36 (7,7)
Depressão	6 (2,6)	9 (1,9)
Suicídio**	0	0
Tentativas de suicídio e ideação suicida††	1 (0,4)‡‡	1 (0,2)§§

Zhang, 2018. (50) EAs: eventos adversos. * Considerado pelo investigador como pelo menos possivelmente relacionado ao agente do estudo.

Em conclusão, os desfechos de eficácia e segurança para pacientes asiáticos com LES foram consistentes aos reportados pelos estudos prévios.

BASE

Sheikh, 2021

Sheikh *et al.*, 2021 (51), conduziram um ECR de fase IV (BASE), duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico com o objetivo de avaliar a frequência de EAs de interesse especial em pacientes com LES recebendo belimumabe ou placebo mais terapia padrão.

Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais que preenchiam os critérios revisados do ACR para LES e apresentavam LES ativo e autoanticorpo positivo (definido como a presença de anticorpos antinucleares $\geq 1:80$ ou anticorpos anti-dsDNA ≥ 30 UI/mL). Todos os pacientes estavam recebendo terapia padrão (corticosteroides, agentes imunossupressores ou antimaláricos). Não houve critérios de exclusão baseados em sintomas psiquiátricos.

Adultos com LES ativo foram randomizados (1:1) para receber belimumabe IV (10 mg/kg) ou placebo, mais terapia padrão, por 48 semanas. Os desfechos primários foram incidências de mortalidade por todas as causas e de EAs de interesse especial durante o período de tratamento (primeira à última dose do medicamento + 28 dias). As análises de segurança foram feitas na população tratada (pacientes agrupados por tratamento real recebido > 50% do tempo).

Entre novembro de 2012 e julho de 2017, foram randomizados 4.018 pacientes. A população tratada incluiu 2.002 pacientes no grupo belimumabe *versus* 2.001 no grupo placebo. Quanto aos óbitos, 0,5% (n=10) dos pacientes no grupo belimumabe morreram *versus* 0,4% (n=8) no grupo placebo (diferença: 0,10% [IC 95%: -0,31 a 0,51]). As incidências foram semelhantes nos grupos belimumabe e placebo para infecções graves (3,75% [n=75/2.002] *versus* 4,1% [n=82/2.001]; diferença: -0,35% [IC 95%: -1,55 a 0,85]), infecções oportunistas e outras infecções de interesse (1,8% [n=36] *versus* 2,5% [n=50]; diferença: -0,70% [IC 95%: -1,60 a 0,20]), cânceres de pele não melanoma (0,2% [n=4] *versus* 0,15% [n=3]; diferença: 0,05% [IC 95%: -0,21 a 0,31]) e outras malignidades (0,25% [n=5] *versus* 0,25% [n=5]; diferença: 0,00% [IC 95%: -0,31 a 0,31]). Uma proporção maior de pacientes no grupo belimumabe do que no grupo placebo teve reações de infusão e hipersensibilidade (0,40% [n=8] *versus* 0,10% [n=2]; diferença: 0,30% [IC 95%: -0,01 a 0,61]), depressão grave (0,35% [n=7] *versus* 0,05% [n=1]; diferença: 0,30% [IC 95%: 0,02 a 0,58]), suicídio emergente do tratamento (1,42% [n=28/1.972] dos pacientes *versus* 1,16% [n=23/1.986]; diferença: 0,26% [IC 95%: -0,44 a 0,96]), e suicídio grave ou automutilação julgados pelo patrocinador (0,75% [n=15/1.972] dos pacientes *versus* 0,25% [n=5/1.986]; diferença *post-hoc*: 0,50% [IC 95%: 0,06 a 0,94]).

De acordo com dados publicados anteriormente, as incidências de mortalidade por todas as causas e EAs de interesse especial foram semelhantes em pacientes que receberam belimumabe e placebo, exceto por reações graves de infusão ou hipersensibilidade, depressão grave, suicídio emergente do tratamento e eventos graves de suicídio ou autolesão julgados pelo patrocinador.

EMBRACE

Ginzler, 2022

Ginzler *et al.*, 2022 (52), conduziram um ECR de fase III/IV (EMBRACE), duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, o qual avaliou a eficácia e a segurança do belimumabe IV mais a terapia padrão em pacientes com LES autodeclarados afrodescendentes.

Resumidamente, para inclusão na fase duplo-cega, os pacientes tinham 18 anos ou mais e eram autodeclarados afrodescendentes com pontuação SELENA-SLEDAI ≥ 8 na triagem, bem como autoanticorpos positivos (título de anticorpo antinuclear $\geq 1:80$ e /ou anti dsDNA; ≥ 30 UI/mL]. Os principais critérios de exclusão incluíram tratamento prévio com belimumabe, nefrite lúpica grave ou ativa e lúpus do sistema nervoso central.

Usando um sistema interativo de resposta de voz/web, os pacientes em terapia padrão foram randomizados (2:1) para receber belimumabe 10 mg/kg IV ou placebo, que foi administrado nos dias 0, 14, 28 e, em seguida, a cada 28 dias até a semana 48, com uma avaliação final na semana 52. A randomização foi estratificada na triagem por escore SELENA-SLEDAI (≤ 9 *versus* ≥ 10), região (Estados Unidos/Canadá *versus* outras regiões) e nível de complemento (≥ 1 C3 /C4 baixo *versus* outros).

Os pacientes que completaram com sucesso a fase inicial duplo-cega de 52 semanas poderiam entrar em um fase de extensão aberta opcional de seis meses, durante a qual receberiam belimumabe 10 mg/kg IV a cada 28 dias mais terapia padrão, independentemente de sua atribuição de estudo anterior. A primeira dose foi administrada na visita da semana 52 (dia 364) do período duplo-cego (dia um da fase aberta). Os pacientes que completaram a fase duplo-cega de 52 semanas, mas não entraram na extensão aberta de seis meses, foram obrigados a retornar para uma visita de acompanhamento adicional oito semanas após a última dose do medicamento.

O ECR EMBRACE foi realizado ao longo de 52 semanas, e os pacientes receberam belimumabe 10 mg/kg ou placebo, mais terapia padrão. A fase opcional de extensão aberta de 26 semanas

incluiu pacientes que completaram a fase duplo-cega. O desfecho primário foi a taxa de resposta do SRI na semana 52 com pontuação de proteinúria modificada adaptada do SLEDAI-2K (SRI-S2K). Os principais desfechos secundários incluíram: taxa de resposta SRI da semana 52, tempo para o primeiro *flare* grave e reduções na dose de prednisona. A segurança também foi um desfecho avaliado.

A população MITT⁸ compreendeu 448 pacientes e o desfecho primário (taxa de resposta SRI-S2K na semana 52) não foi alcançado, apesar de ter sido numericamente superior para pacientes que fizeram uso de belimumabe (belimumabe: 48,7%, placebo: 41,6%; OR: 1,40 [IC 95%: 0,93 a 2,11] p-valor=0,1068). A taxa de resposta SRI-SLEDAI-2K na semana 24 da fase de extensão aberta - desfecho primário de eficácia da fase de extensão aberta, foi de 73,6% e 18,8% no grupo belimumabe contínuo e no grupo que realizou *crossover* placebo-belimumabe, respectivamente, desde o início do tratamento com belimumabe.

Como o desfecho primário não atingiu significância estatística, os principais desfechos secundários na sequência pré-especificada (SELENA-SLEDAI, tempo até o primeiro *flare* grave e uso de prednisona) não puderam ser declarados como estatisticamente significativos.

As análises de subgrupo revelaram que os pacientes tratados com belimumabe tiveram maiores taxas de resposta SRI-SLEDAI-2K em comparação com os pacientes que receberam placebo se apresentassem as seguintes características no *baseline*: 1) escores SELENA SLEDAI-SLEDAI-2K ≥ 10 (52,5% *versus* 40,9%), 2) anticorpos anti-dsDNA positivos (46,4% *versus* 36,4%), 3) baixos níveis de complemento (47,2% *versus* 24,6%), ou 4) baixos níveis de complemento e anti-dsDNA positivo (45,1% *versus* 24,0%). Os pacientes nos Estados Unidos/Canadá tiveram taxas de resposta SRI-SLEDAI-2K semelhantes com belimumabe e placebo (37,4% *versus* 38,5%), enquanto os do resto do mundo tiveram uma taxa de resposta mais alta com belimumabe em comparação com placebo (57,5% *versus* 44,0%). Além disso, os pacientes na fase duplo-cega que receberam belimumabe tiveram um risco 46% menor de apresentar um *flare* renal em comparação com aqueles que receberam placebo (HR: 0,54 [IC 95%: 0,21 a 1,36], p-valor=0,1880). Entre os pacientes que vivenciaram um *flare* renal (3,0% [9 de 299] no grupo belimumabe; 6,0% [9 de 149] no grupo placebo), a mediana de dias de estudo para um *flare* renal foi 196 (amplitude: 57 a 309) no grupo belimumabe e 153 (amplitude: 30 a 337) no grupo placebo. Na fase de extensão aberta, 3,1% dos pacientes (7 de 225) no grupo belimumabe

⁸ Definida como a população de segurança menos os pacientes que tiveram qualquer avaliação em três locais de estudo que foram excluídos das análises de eficácia antes do bloqueio do banco de dados devido à potencial não conformidade das Boas Práticas Clínicas.

contínuo e 4,6% dos pacientes (5 de 109) no grupo placebo-belimumabe apresentaram *flares* renais durante 28 semanas. Entre esses pacientes a mediana de dias de estudo para um *flare* renal foi 169 (amplitude: 162 a 193) no grupo contínuo de belimumabe e 169 (amplitude: 85 a 197) no grupo placebo – belimumabe.

O perfil de segurança do belimumabe foi consistente com estudos anteriores (Tabela 14). Os EAs foram a principal razão para as retiradas da fase duplo-cega (belimumabe 5,4%; placebo 6,7%).

Tabela 14. Desfechos de segurança.

N° (%)	Fase duplo-cega		Fase aberta de extensão	
	Belimumabe, 10 mg/kg IV (n = 331)	Placebo (n = 165)	Belimumabe contínuo, 10 mg/kg IV (n = 242)	Placebo-belimumabe, 10 mg/kg IV (n = 117)
Qualquer EA	277 (83,7)	144 (87,3)	152 (62,8)	78 (66,7)
EAs relacionados ao tratamento	111 (33,5)	47 (28,5)	36 (14,9)	20 (17,1)
EAs graves	36 (10,9)	31 (18,8)	13 (5,4)	6 (5,1)
EAs severos	46 (13,9)	37 (22,4)	9 (3,7)	10 (8,5)
Graves e/ou severos	57 (17,2)	46 (27,9)	17 (7,0)	15 (12,8)
EAs que resultaram em descontinuação	22 (0,6)	12 (7,3)	0	1 (0,9)
Óbitos	2 (0,6)	0	0	0

Fonte: Ginzler, 2022 (52) EAs = eventos adversos; IV = intravenoso.

Dessa forma, o desfecho primário deste estudo não foi alcançado, mas foi observada melhora numérica com belimumabe *versus* placebo, sugerindo que belimumabe continua sendo uma opção de tratamento adequada para o manejo do LES em pacientes de afrodescendentes.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

Os desfechos dos ECRs BLISS-52, BLISS-76, BEL113750, EMBRACE e BASE foram avaliados pelas ferramentas ROB 2.0 e GRADE e não foram identificados fatores que justificassem o rebaixamento da qualidade em qualquer um dos domínios.

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 15. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 4 e as fichas de avaliação de risco de viés encontram-se no Anexo 2.

Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência.

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

Fonte: Elaboração própria. ECRs: ensaios clínicos randomizados

5.5.3 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

Tabela 16. Resumo das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas.

Autor, data	Kandala, 2013 (44)	Wei, 2016 (45)	Shamliyan, 2017 (46)	Yoshijima, 2024 (47)
Resultados principais	<p><u>Eficácia</u></p> <p><u>Resposta SRI na semana 52– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR (IC 95%): 1,63 (1,27 a 2,09) 	<p><u>Eficácia</u></p> <p><u>Resposta SRI – belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR (IC 95%): 1,49 (1,26 a 1,77); p-valor<0,001 	<p><u>Eficácia</u></p> <p><u>Mortalidade nas semanas 52 a 80– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR (IC 95%): 0,3 (0,0 a 8,1) 	<p><u>Eficácia</u></p> <p><u>Melhora de ≥4 pontos no SLEDAI– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR (IC 95%): 1,28 (1,16 a 1,40); p-valor<0.00001
	<p><u>Melhora de ≥4 pontos no SLEDAI na semana 52– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR (IC 95%): 1,63 (1,28 a 2,05) 	<p><u>Segurança</u></p> <p><u>EAs – belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR (IC 95%): 1,08 (0,83 a 1,39); p-valor=0,573 	<p><u>Resposta SRI na semana 52– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR (IC 95%): 1,31 (1,15 a 1,49) 	<p><u>Ausência de novo BILAG 1A/2B– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR (IC 95%): 1,10 (1,03 a 1,17); p-valor=0,005
	<p><u>Ausência de piora no PGA em 52 semanas– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR (IC 95%): 1,5 (1,16 a 1,95) 	<p><u>EAs graves – belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR (IC 95%): 1,07 (0,88 a 1,29); p-valor=0,506 	<p><u>Flare grave na semana 52– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR (IC 95%): 0,6 (0,5 a 0,9) 	<p><u>Ausência de piora no PGA (<0,3 aumento em relação ao baseline)– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR (IC 95%): 1,12 (1,05 a 1,20); p-valor=0,0005
	<p><u>Redução no uso de corticosteroides entre as semanas 40 e 52– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR (IC 95%): 1,52 (1 a 2,42) 		<p><u>Redução da dose de corticosteroides em 52 semanas– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR (IC 95%): 1,5 (1,1 a 2,1) 	
	<p><u>Ausência de novo BILAG 1A/2B em 52 semanas – belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR (IC 95%): 1,37 (1,04 a 1,81) 		<p><u>Redução do escore SELENA-SLEDAI ≥4 pontos em 52 semanas– belimumabe versus placebo</u></p>	

Autor, data	Kandala, 2013 (44)	Wei, 2016 (45)	Shamliyan, 2017 (46)	Yoshijima, 2024 (47)
	<p><u>Tempo até o primeiro flare em 52 semanas– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HR (IC 95%): 1,2 (0,99 a 1,47) <p><u>Tempo até o primeiro flare grave em 52 semanas– belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HR (IC 95%): 1,56 (1,23 a 1,96) <p><u>Segurança</u></p> <p><u>EAs – belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORs não atingiram significância estatística entre grupos. 		<ul style="list-style-type: none"> • RR (IC 95%): 1,3 (1,1 a 1,5) <p><u>Segurança</u></p> <p><u>EAs graves (≥ 1) - belimumabe versus placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR (IC 95%): 1,1 (0,9 a 1,4) 	

Fonte: elaboração própria. LES: lúpus eritematoso sistêmico; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; ICr: intervalo de credibilidade; SELENA-SLEDAI: *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment–Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; EA: evento adverso; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group*

Tabela 17. Resumo dos ECRs incluídos.

Autor, data	Navarra, 2011 (48)	Furie, 2011 (49)	Zhang, 2018 (50)	Sheikh, 2021(51)	Ginzler, 2021(52)
Resultados principais	<u>Eficácia</u>	<u>Eficácia</u>	<u>Eficácia</u>	<u>Segurança</u>	<u>Eficácia (fase duplo-cega)</u>
	<u>Taxa de resposta SRI</u>	<u>Taxa de resposta SRI</u>	<u>Taxa de resposta SRI-4</u>	<u>Mortes</u>	<u>Taxa de resposta SRI-S2K</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 58% • Placebo: 44% • OR (IC 95%): 1,83 (1,30 a 2,59); p-valor=0,0006 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 43,2% • Placebo: 33,5% • p-valor < 0,05 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 53,8% • Placebo: 40,1% • OR (IC 95%): 1,99 (1,40 a 2,82); p-valor<0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 0,5% • Placebo: 0,4% • Diferença (IC 95%): 0,10% (-0,31 a 0,51) 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 48,7% • Placebo: 41,6% • OR: 1,40 (0,93 a 2,11); p-valor=0,1068
	<u>Redução ≥4 pontos no SELENA-SLEDAI</u>	<u>Redução ≥4 pontos no SELENA-SLEDAI</u>	<u>Redução ≥4 pontos no SELENA-SLEDAI</u>	<u>Infecções graves</u>	<u>Eficácia (fase aberta)</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 58% • Placebo: 46% • OR (IC 95%): 1,71 (1,21 a 2,41); p-valor=0,0024 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 46,5% • Placebo: 35,3% • p-valor< 0,01 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 55,7% • Placebo: 42,2% • OR (IC 95%): 2,00 (1,41 a 2,83); p-valor=0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 3,75% • Placebo: 4,10% • Diferença (IC 95%): -0,35% (-1,55 a 0,85) 	<u>Taxa de resposta SRI-S2K</u>
	<u>Sem piora por BILAG</u>	<u>Sem piora por BILAG</u>	<u>Redução de prednisona ≥ 25% para ≤ 7,5 mg/d nas semanas 40 a 52</u>	<u>Infecções oportunistas e outras infecções de interesse</u>	<u>Segurança (fase duplo-cega)</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 81% • Placebo: 73% • OR (IC 95%): 1,62 (1,09 a 2,42); p-valor=0,0181 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 69,2% • Placebo: 65,5% 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 15,6% • Placebo: 10,9% • OR (IC 95%): 1,68 (0,95 a 2,96); p-valor=0,0721 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 1,80% • Placebo: 2,50% • Diferença (IC 95%): -0,70% (-1,60 a 0,20) 	<u>EAs</u>
	<u>Sem piora por PGA</u>	<u>Sem piora por PGA</u>	<u>Pacientes com flare grave</u>	<u>Câncer de pele não melanoma</u>	<u>EAs graves</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 80% • Placebo: 69% • OR (IC 95%): 1,74 (1,18 a 2,55); p-valor=0,0048 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 69,6% • Placebo: 62,9% 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 12,0% • Placebo: 22,1% • HR (IC 95%): 0,50 (0,34 a 0,73); p-valor=0,0004 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 0,20% • Placebo: 0,15% • Diferença (IC 95%): 0,05% (-0,21 a 0,31) 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 83,7% • Placebo: 87,3%
		<u>Redução de prednisona ≥ 25% para ≤ 7,5 mg/d nas semanas 40 a 52</u>		<u>Outras malignidades</u>	<u>Mortes</u>
		<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 17,5% • Placebo: 12,7% 			<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 0,6% • Placebo: 0
					<u>Segurança (fase aberta)</u>
					<u>EAs</u>
					<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 62,8%

<p><u>Redução de prednisona \geq 25% para \leq 7,5 mg/d nas semanas 40 a 52</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 19% • Placebo: 12% • OR (IC 95%): 1,75 (0,99 a 3,08); p-valor=0,0526 <p><u>QVRS (Escore SF-36 [PCS], variação absoluta a partir do baseline) – semana 52 (média dos mínimos quadrados, EP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 4,19 (0,60) • Placebo: 2,84 (0,60) • OR (IC 95%): 1,35 (0,17 a 2,54); p-valor=0,0247 <p><u>SFI – pacientes com flare grave</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 14% • Placebo: 66 23% • OR (IC 95%): 0,57 (0,39 a 0,85); p-valor=0,0055 <p><u>Segurança</u></p> <p><u>EAs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 92% • Placebo: 92% <p><u>EAs graves</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 14% • Placebo: 13% <p><u>Mortes</u></p>	<p><u>Pacientes com flare das semanas 24 a 76</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 15,7% • Placebo: 21,8% • HR (IC 95%): 0,70 (0,46 a 1,07) <p><u>Segurança</u></p> <p><u>EAs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 92,7% • Placebo: 92,0% <p><u>EAs graves</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 22,3% • Placebo: 19,6% <p><u>Mortes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 0,4% • Placebo: 0 	<p><u>Segurança</u></p> <p><u>EAs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 74,9% • Placebo: 75,7% <p><u>EAs graves</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 12,3% • Placebo: 18,3% <p><u>Mortes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 0 • Placebo: 0,4% 	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 0,25% • Placebo: 0,25% • Diferença (IC 95%): 0,00% (-0,31 a 0,31) <p><u>Reações de infusão e hipersensibilidade graves</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 0,40% • Placebo: 0,10% • Diferença (IC 95%): 0,30% (-0,01 a 0,61) <p><u>Depressão grave - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 0,35% • Placebo: 0,05% • Diferença (IC 95%): 0,30% (0,02 a 0,58) <p><u>Suicídio emergente do tratamento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 1,42% • Placebo: 1,16% • Diferença (IC 95%): 0,26% (-0,44 a 0,96) <p><u>Suicídio e automutilação avaliados pelo patrocinador</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 0,75% • Placebo: 0,25% • Diferença <i>post-hoc</i> (IC 95%): 0,50% (0,06 a 0,94) 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo-belimumabe: 66,7% <p><u>EAs graves</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 5,4% • Placebo-belimumabe: 5,1% <p><u>Mortes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: 0 • Placebo-belimumabe: 0
--	--	--	--	---

-
- Belimumabe: 1%
 - Placebo: 1%
-

Fonte: elaboração própria. LES: lúpus eritematoso sistêmico; ECR: ensaio clínico randomizado; SRI: *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*; SELENA-SLEDAI: *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment–Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group*; PGA: *Physician’s Global Assessment*; SFI: *Systemic Lupus Erythematosus Flare Index*; SF-36 PCS: *36-item Short-Form Health Survey physical component summary* (componente físico); QVRS: qualidade de vida relacionada a saúde; IQR: amplitude interquartil; FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue scale*; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; EAs: eventos adversos; SRI:S2K: versão modificada do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*; SRI-4: *SLE Responder Index-4*; SNC: sistema nervoso central. ¹ Apesar de não incluir só pacientes com doença ativa, para belimumabe especificamente, apresentou dados dos estudos em pacientes com doença ativa.

6. Estrutura necessária para implementação

Quanto à implementação de belimumabe IV, a saúde suplementar brasileira parece estar 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.

7. Recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)

Algumas agências internacionais de ATS incorporaram o Benlysta® (belimumabe) com a indicação de tratamento adjuvante para pacientes com LES e alta atividade de doença em uso de terapia padrão. São exemplos o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (Tabela 18). (61,62)

Tabela 18. Recomendações de agências de ATS.

País	Data de aprovação	Status de incorporação	Indicação
Reino Unido (61)	Dezembro/2021	Incorporado	<p>Tratamento adjuvante para LES positivo para autoanticorpos ativos em pacientes com alta atividade da doença apesar do tratamento padrão, somente se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alta atividade da doença é definida como pelo menos um biomarcador sorológico (anti-dsDNA ou complemento baixo) e uma pontuação SELENA-SLEDAI \geq a 10 • o tratamento é continuado além de 24 semanas apenas se a pontuação SELENA SLEDAI melhorar em quatro pontos ou mais
Escócia (62)	Outubro/2022	Incorporado	<p>Uso restrito como terapia <i>add-on</i> no tratamento de pacientes com idade igual ou superior a cinco anos com autoanticorpo ativo, LES positivo com alto grau de atividade da doença apesar da terapia padrão.</p> <p>Restrição do SMC: em adultos com evidência de pelo menos um marcador de atividade sorológica (por exemplo, anti-dsDNA positivo e complemento baixo) e pontuação SELENASLEDAI \geq10</p>

Fonte: elaboração própria. ATS: avaliação de tecnologias em saúde; LES: lúpus eritematoso sistêmico; SMC: Scottish Medicines Consortium; SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment–Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; IV: intravenosa

8. Considerações finais

O LES é uma doença crônica cujo curso se alterna entre períodos de remissão e recidiva e que necessita de tratamento ao longo da vida do paciente de forma a controlar a atividade da doença. (27) 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. (4) Nesse cenário, é importante que as terapias para o LES sejam capazes de reduzir ou prevenir a ocorrência de *flares*, controlar a atividade da doença e manter a remissão. (4,15)

Este documento apresentou uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e segurança de Benlysta® (belimumabe) no tratamento complementar de pacientes com LES ativo. Foram incluídos quatro revisões sistemáticas com meta-análise (44–47) e cinco ECRs. (48–52) Foram apresentadas como evidências adicionais no Anexo 1, análises combinadas dos ECR, estudos de extensão e análises de subgrupos, além de estudos observacionais relevantes.

Os achados desta revisão demonstram que nos ECRs o belimumabe demonstrou eficácia e segurança consistente ao longo do tempo, com ganhos significativos nos desfechos avaliados. As revisões sistemáticas com meta-análise demonstraram que o uso de belimumabe associado a terapia padrão resultou em chances de 49% a 63% maiores de atingir resposta clínica segundo a medida SRI comparado ao uso de placebo mais terapia padrão (44,45), comprovando, portanto, a sua maior eficácia juntamente a um perfil de segurança similar ao comparador. (63) Adicionalmente, Shamliyan *et al.*, 2017 (46), reportaram que o uso do belimumabe em adjuvância demonstrou reduzir *flares* e a dose de prednisona. O RR de resposta clínica foi 31% maior com o uso de belimumabe em adjuvância em comparação com placebo associado ao tratamento padrão. (46)

O ECR BLISS-52 (48) demonstrou que o belimumabe associado a terapia padrão teve aproximadamente 83% maior chance de alcançar a taxa de resposta SRI do que o placebo mais terapia padrão (OR: 1,83 [IC 95%: 1,30 a 2,59]; p-valor=0,0006) em 52 semanas. De forma semelhante, outros desfechos de eficácia (redução ≥ 4 pontos no SELENA-SLEDAI e ausência de piora em PGA e BILAG) também foram superiores em pacientes tratados com belimumabe associado a terapia padrão. Ainda, o uso de belimumabe foi capaz de reduzir em 24% o risco de um primeiro *flare* ao longo de 52 semanas, e em 43% um *flare* grave, quando em comparação ao placebo.

Os desfechos de eficácia também foram alcançados no ECR BLISS-76 (49), no qual os pacientes com LES ativo foram acompanhados por 76 semanas de tratamento com belimumabe associado a terapia padrão ou placebo associado a terapia padrão. A taxa de resposta SRI na semana 52 foi maior para pacientes do grupo belimumabe do que no grupo placebo (43,2% *versus* 33,5%; p-valor=0,017), assim como redução ≥ 4 pontos no SELENA-SLEDAI, e ausência de piora em PGA e BILAG, além de ter melhorado parâmetros da atividade da doença, tais como os biomarcadores do complemento, possibilitando sua normalização.

Como já mencionado neste documento, o instrumento composto utilizado para avaliação de resposta ao belimumabe no programa de desenvolvimento clínico, SRI, combina elementos de três outros componentes: SELENA-SLEDAI, BILAG e PGA. Este instrumento foi desenvolvido em conjunto com o FDA para ser uma ferramenta robusta capaz de detectar adequadamente as manifestações sistêmicas da doença e medir ganhos clínicos mesmo que em manifestações iniciais, além de evitar o mascaramento de pioras em órgãos e sistemas. (57) Assim, cabe reforçar que a melhora no SRI requer uma melhora em mais de um indicador tornando o desfecho utilizado uma medida robusta para avaliação de eficácia do belimumabe.

Avaliando de maneira global, os desfechos de segurança observados nos ECRs BLISS-52, BLISS-76, bem como no BEL113750, EMBRACE e BASE foram semelhantes entre os estudos. (48–52,64) Além disso, foi possível observar, através de dados reportados por van Vollenhoven *et al.*, 2020 (65), que o perfil de segurança foi considerado estável em estudos de longo prazo, sem novos sinais de segurança relevantes, e com progressão mínima do dano ao órgão ao longo de oito anos.

De acordo com evidências adicionais apresentadas anexas a esta revisão sistemática, o achado de segurança a longo prazo foi corroborado pelo estudo de Wallace *et al.*, 2019 em pacientes que utilizaram belimumabe em até 13 anos de acompanhamento, apresentado como evidência adicional. (66) Reforçando os achados nos estudos pivotais, estudos observacionais indicaram que o uso de belimumabe levou a melhora da resposta clínica, redução significativa da atividade da doença em relação ao *baseline* tanto para parâmetros clínicos quanto para parâmetros sorológicos, redução significativa da ocorrência de *flares* em relação ao *baseline* e melhora na fadiga e outras manifestações clínicas.

Na avaliação de qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2. (41,42) A avaliação global dos domínios críticos foi considerada baixa a criticamente baixa para as revisões sistemáticas incluídas. Para avaliar o risco de viés dos ECRs incluídos nesta

revisão sistemática, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (40) O risco de viés global de todos os desfechos foi considerado baixo. (48–52,64)

Assim, o tratamento com Benlysta® (belimumabe) representa uma opção terapêutica eficaz e segura e para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES ativo, que se mantêm com elevada atividade de doença, apesar da terapia padrão, visto que não há outras alternativas disponíveis para esses pacientes no âmbito do SSS.

9. Referências bibliográficas

1. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Buchar)*. 2011 Oct;6(4):330–6.
2. Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, Signorini V, Trentin F, Bortoluzzi A, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Jan;40(1):4–14.
3. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14–25.
4. McElhone K, Abbott J, Hurley M, Burnell J, Lanyon P, Rahman A, et al. Flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2021;60(7):3262–7.
5. Ruperto N, Hanrahan L, Alarcón G, Belmont H, Brey R, Brunetta P, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*. 2011 Apr;20(5):453–62.
6. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017 Nov;56(11):1945–61.
7. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515–32.
8. Klumb EM, Scheinberg M, Souza VA de, Xavier RM, Azevedo VF, McElwee E, et al. The landscape of systemic lupus erythematosus in Brazil: An expert panel review and recommendations. *Lupus*. 2021;30(10):1684–95.
9. Nakashima CAK, Galhardo AP, Silva JFM da, Fiorenzano GR, Santos AB da S Dos, Leite MFS, et al. Incidence and clinical-laboratory aspects of systemic lupus erythematosus in a Southern brazilian city. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(3):231–9.
10. Pereira Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002;11(8):528–32.
11. 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.
12. Costi LR, Iwamoto HM, Neves DC de O, Caldas CAM. Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil: avaliação das causas de acordo com o banco de dados de saúde do governo. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(6):574–82.
13. Abreu M, Monticielo O, Fernandes V, Cristovão Maiorano A, Dos Santos Beserra F, Lamarao F, et al. POS1430 EPIDEMIOLOGY OF LUPUS NEPHRITIS IN BRAZIL: FINDINGS FROM THE MACUNAÍMA STUDY - A NATIONWIDE MULTICENTRIC STUDY. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jun;80(Suppl 1):999.1-999.
14. Bezerra ELM, Vilar MJP, Barbosa O de FC, Santos SQ, Castro M de A, Trindade MC da, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal / Brasil) e Índice de Dano nos Pacientes com diagnóstico recente. 2005;(84):339–42.
15. Kernder A, Elefante E, Chehab G, Tani C, Mosca M, Schneider M. The patient's perspective: Are quality of life and disease burden a possible treatment target in systemic lupus erythematosus? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59:V63–8.

16. Olesińska M, Saletra A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*. 2018;56(1):45–54.
17. Clarke AE, Yazdany J, Kabadi SM, Durden E, Winer I, Griffing K, et al. The economic burden of systemic lupus erythematosus in commercially- and medicaid-insured populations in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):759–68.
18. Jönsen A, Hjalte F, Willim M, Carlsson KS, Sjöwall C, Svenungsson E, et al. Direct and indirect costs for systemic lupus erythematosus in Sweden. A nationwide health economic study based on five defined cohorts. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun;45(6):684–90.
19. Medeiros Gonçalves de Veras B, Alemar M, Araujo M, David N, Lamarão FR, Saturnino L. PSY34 What Do Public DATA Sources Tell US about Systemic LUPUS Erythematosus in Brazil? *Value Heal*. 2020 Dec;23:S749.
20. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/DATASUS). 2021.
21. Louthrenoo W, Kasitanon N, Morand E, Kandane-Rathnayake R. Comparison of performance of specific (SLEQOL) and generic (SF36) health-related quality of life questionnaires and their associations with disease status of systemic lupus erythematosus: A longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):1–12.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Brasília, DF; 2022. p. 105.
23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan;83(1):15–29.
24. Zanevan IR, De Abreu ACP, Marques APC, Júnior DGD, Chagas JM de A, Santos JVL, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: limitações da classificação atual e perspectivas diagnósticas / Systemic Lupus Erythematosus: limitations of the current classification and diagnostic perspectives. *Brazilian J Heal Rev*. 2022 Jan;5(1):237–49.
25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Clinical Review Report: Belimumab (Benlysta): (GlaxoSmithKline Inc.): Indication: Indicated in addition to standard therapy for reducing disease activity in adult patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. 2020.
26. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PAN. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1549–57.
27. Marcondes F, Scheinberg M. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: An evidence based review of its place in therapy. *Autoimmun Rev*. 2018 Feb;17(2):103–7.
28. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol De Procedimentos e Eventos Em Saúde 2022. 2022. 186 p.
29. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019

- update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736–45.
30. Kalunian K, Merrill JT. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(6):1501–14.
 31. Segura BT, Bernstein BS, McDonnell T, Wincup C, M Ripoll V, Giles I, et al. Damage accrual and mortality over long-term follow-up in 300 patients with systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic British cohort. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59(3):524–33.
 32. Peschken CA, Wang Y, Abrahamowicz M, Pope J, Silverman E, Sayani A, et al. Persistent Disease Activity Remains a Burden for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):166–75.
 33. Mosak J, Furie R. Comparative Safety of Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Nov;38(4):795–807.
 34. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Benlysta® (belimumabe) [Bula]. 2022. p. 43.
 35. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Benlysta (belimumabe) - [Bula].
 36. Dennis GJ. Belimumab: A BLYS-specific inhibitor for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(1):143–9.
 37. 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.
 38. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) Tecnologias no SUS. Portaria Nº 100/SAS/MD, de 7 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2013. p. 27.
 39. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
 40. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. p. 72.
 41. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
 42. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: *JBI Manual for Evidence Synthesis*. 2020.
 43. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 44. Kandala NB, Connock M, Grove A, Sutcliffe P, Mohiuddin S, Hartley L, et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013 Jul;3(7):e002852.

45. Wei LQ, Liang YG, Zhao Y, Liang HT, Qin DC, She MC. Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Clin Ther*. 2016 May;38(5):1134–40.
46. Shamliyan TA, Dospinescu P. Additional Improvements in Clinical Response From Adjuvant Biologic Response Modifiers in Adults With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus Despite Immunosuppressive Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2017 Jul;39(7):1479-1506.e45.
47. Yoshijima C, Suzuki Y, Oda A, Tanaka R, Ono H, Itoh H, et al. Usefulness of Belimumab in Adult Patients With Systemic Lupus Erythematosus Evaluated Using Single Indexes: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2024;100:100738.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Wei JCC, Tegzova D, Stohl W, de Toledo RA, et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Rheumatol*. 2021 Feb;3(2):e122–30.
52. Ginzler E, Guedes Barbosa LS, D’Cruz D, Furie R, Maksimowicz-McKinnon K, Oates J, et al. Phase III/IV, Randomized, Fifty-Two-Week Study of the Efficacy and Safety of Belimumab in Patients of Black African Ancestry With Systemic Lupus Erythematosus. Vol. 74, *Arthritis and Rheumatology*. 2022. 112–123 p.
53. Luijten KMAC, Tekstra J, Bijlsma JWJ, Bijl M. The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI); A new SLE disease activity assessment. *Autoimmun Rev*. 2012 Mar;11(5):326–9.
54. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep;61(9):1168–78.
55. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: High disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1343–9.
56. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra S V., et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: Combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833–8.
57. Dooley M, Houssiau F, Aranow C, D’Cruz D, Askanase A, Roth D, et al. Effect of belimumab

- treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013 Jan;22(1):63–72.
58. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):838–44.
 59. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, Gallacher A, Thomas M, Furie R, et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013 Feb;22(2):144–54.
 60. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheum*. 2012;64(10):3364–73.
 61. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus - Technology appraisal guidance [TA752]. 2021.
 62. Scottish Medicines Consortium (SMC). Belimumab 120mg and 400mg powder for concentrate for solution for infusion (Benlysta®). 2022. p. 1–14.
 63. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of intravenous or subcutaneous belimumab in combination with standard therapy in patients with active systemic lupus erythematosus: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Lupus*. 2018;27(1):112–9.
 64. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(5):1016–27.
 65. van Vollenhoven RF, Navarra S V, Levy RA, Thomas M, Heath A, Lustine T, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a Phase III study extension. *Rheumatology*. 2020 Feb;59(2):281–91.
 66. Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al. Safety and Efficacy of Belimumab Plus Standard Therapy for Up to Thirteen Years in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1125–34.
 67. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2328–37.
 68. van Vollenhoven RF, Petri M, Wallace DJ, Roth DA, Molta CT, Hammer AE, et al. Cumulative Corticosteroid Dose Over Fifty-Two Weeks in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analyses From the Phase III Belimumab Trials. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2184–92.
 69. Schwarting A, Dooley MA, Roth DA, Edwards L, Thompson A, Wilson B. Impact of concomitant medication use on belimumab efficacy and safety in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 Dec;25(14):1587–96.
 70. Chatzidionysiou K, Samoli E, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Effect of belimumab treatment

- on antiphospholipid antibodies levels: Post-hoc analysis based on two randomised placebo-controlled trials in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;0(0):6–8.
71. Gomez A, Qiu V, Cederlund A, Borg A, Lindblom J, Emamikia S, et al. Adverse Health-Related Quality of Life Outcome Despite Adequate Clinical Response to Treatment in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med*. 2021 Apr;8.
 72. Lindblom J, Gomez A, Borg A, Emamikia S, Ladakis D, Matilla J, et al. EQ-5D-3L full health state discriminates between drug and placebo in clinical trials of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2021;60(10):4703–16.
 73. Maslen T, Bruce IN, D’cruz D, Ianosev M, Bass DL, Wilkinson C, et al. Efficacy of belimumab in two serologically distinct high disease activity subgroups of patients with systemic lupus erythematosus: post-hoc analysis of data from the phase III programme. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):1–10.
 74. Oon S, Huq M, Golder V, Ong PX, Morand EF, Nikpour M. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) discriminates responders in the BLISS-52 and BLISS-76 phase III trials of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):629–33.
 75. Parodis I, Emamikia S, Gomez A, Gentline C, Arkema E V., Chatzidionysiou K, et al. Definitions of remission in systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of two randomised clinical trials. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(3):e163–73.
 76. Parodis I, Gomez A, Emamikia S, Chatzidionysiou K. Established organ damage reduces belimumab efficacy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):1006–7.
 77. Bruce IN, Urowitz M, Van Vollenhoven R, Aranow C, Fettiplace J, Oldham M, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016;25(7):699–709.
 78. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, Kelton KA, Asukai Y, Ramachandran S. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: A propensity score-matched comparative analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;372–9.
 79. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, Dever JJ, Zakerifar M, Asukai Y, et al. 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;7(1):5–8.
 80. Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, Fettiplace J, Wilson B, Mistry P, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Jun;70(6):868–77.
 81. Strand V, Berry P, Lin X, Asukai Y, Punwaney R, Ramachandran S. Long-Term Impact of Belimumab on Health-Related Quality of Life and Fatigue in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Six Years of Treatment. *Arthritis Care Res*. 2019;71(6):829–38.
 82. Zhang F, Zheng J, Li Y, Wang G, Wang M, Su Y, et al. Phase 3, long-term, open-label extension period of safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in China, for up to 6 years. *RMD Open*. 2022 Apr;8(1):e001669.
 83. Struemper H, Kurtinecz M, Edwards L, Freimuth WW, Roth DA, Stohl W. Reductions in circulating B cell subsets and immunoglobulin G levels with long-term belimumab treatment in patients with SLE. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):1–9.

84. Tanaka Y, Bae SC, Bass D, Curtis P, Chu M, Derosé K, et al. Long-term open-label continuation study of the safety and efficacy of belimumab for up to 7 years in patients with systemic lupus erythematosus from Japan and South Korea. *RMD Open*. 2021;7(2):1–11.
85. Van Vollenhoven RF, Stohl W, Furie RA, Fox NL, Groark JG, Bass D, et al. Clinical response beyond the systemic lupus erythematosus responder index: Post-hoc analysis of the BLISS-SC study. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):1–9.
86. Tanaka Y, Bass D, Chu M, Egginton S, Ji B, Struemper H, et al. Efficacy and safety of intravenous belimumab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A subgroup analysis of a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2019;29(3):452–60.
87. Tanaka Y, Bass D, Chu M, Egginton S, Ji B, Roth D. Organ system improvements in Japanese patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A subgroup analysis from a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2020 Mar;30(2):313–20.
88. Tanaka Y, Curtis P, DeRose K, Kurrasch R, Kinoshita K, Tanaka R, et al. Long-term safety and efficacy of belimumab in Japanese patients with SLE: A 7-year open-label continuation study. *Mod Rheumatol*. 2021 Dec;
89. Collins CE, Dall’Era M, Kan H, Macahilig C, Molta C, Koscielny V, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):1–11.
90. Scheinberg M, de Melo FFN, Bueno AN, Costa CM, de Azevedo Bahr MLA, Reis ER. Belimumab for the treatment of corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: from clinical trials to real-life experience after 1 year of use in 48 Brazilian patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1719–23.
91. Schwarting A, Schroeder JO, Alexander T, Schmalzing M, Fiehn C, Specker C, et al. First Real-World Insights into Belimumab Use and Outcomes in Routine Clinical Care of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Results from the OBSERVE Germany Study. *Rheumatol Ther*. 2016;3(2):271–90.
92. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, Zen M, Frassi M, Andreoli L, et al. Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jan;69(1):115–23.
93. Parodis I, Sjöwall C, Jönsen A, Ramsköld D, Zickert A, Frodlund M, et al. Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017 Apr;16(4):343–51.
94. Sthoeger Z, Lorber M, Tal Y, Toubi E, Amital H, Kivity S, et al. Anti-BLyS treatment of 36 Israeli systemic lupus erythematosus patients. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(1):44–8.
95. Touma Z, Sayani A, Pineau CA, Fortin I, Matsos M, Ecker GA, et al. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBSERVE Canada Study. *Rheumatol Int*. 2017;37(6):865–73.
96. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus

- erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun.* 2018 Jan;86:1–8.
97. Von Kempis J, Duetsch S, Reuschling N, Villiger R, Villiger PM, Vallelian F, et al. Clinical outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab in clinical practice settings: A retrospective analysis of results from the OBSERVE study in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2019;149(9–10).
 98. Collins CE, Cortes-Hernández J, Garcia MA, von Kempis J, Schwarting A, Touma Z, et al. Real-World Effectiveness of Belimumab in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analysis of Multi-Country Data from the OBSERVE Studies. *Rheumatol Ther.* 2020;7(4):949–65.
 99. Babini A, Cappuccio AM, Caprarulo C, Casado G, Eimon A, Figueredo H, et al. Evaluation of belimumab treatment in patients with systemic lupus erythematosus in a clinical practice setting: Results from a 24-month OBSERVE study in Argentina. *Lupus.* 2020;29(11):1385–96.
 100. Fernandes BM, Barreira S, Fonseca JE, Cunha M, Santos MJ, Gonçalves N, et al. Belimumab in the treatment of Portuguese Systemic Lupus Erythematosus patients: a real-life multicenter study. *Acta Reumatol Port.* 2020;45(3):170–6.
 101. Gatto M, Saccon F, Zen M, Regola F, Fredi M, Andreoli L, et al. Early Disease and Low Baseline Damage as Predictors of Response to Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus in a Real-Life Setting. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Aug;72(8):1314–24.
 102. Worley K, Milligan S, Rubin B. Steroid-sparing effect of belimumab: results from a retrospective observational study of real-world data. *Lupus Sci Med.* 2023 Dec;10(2).
 103. Sun F, Wu H, Wang Z, Wu T, Wu X, Chen J, et al. Effectiveness and Safety of Belimumab in Chinese Lupus Patients: A Multicenter, Real-World Observational Study. *Biomedicines.* 2023 Mar;11(3).
 104. Prete M, Susca N, Leone P, De Giacomo A, Bray A, Brunori G, et al. Impact of belimumab therapy on the quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: A cohort study. *Lupus.* 2023 Nov;32(13):1528–35.
 105. Nikoloudaki M, Nikolopoulos D, Koutsoviti S, Flouri I, Kapsala N, Repa A, et al. Clinical response trajectories and drug persistence in systemic lupus erythematosus patients on belimumab treatment: A real-life, multicentre observational study. *Front Immunol.* 2022;13:1074044.
 106. Altabás-González I, Pego-Reigosa JM, Mouriño C, Jiménez N, Hernández-Martín A, Casafont-Solé I, et al. Thorough assessment of the effectiveness of belimumab in a large Spanish multicenter cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford).* 2025 Jan;64(1):276–82.
 107. Zhao Y, Qi F, Bai J, Zhang N, Yang T, Sun W, et al. Real-world efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort from a single centre in China. *Rheumatology (Oxford).* 2025 Jan;64(1):108–16.
 108. Lila AM, Aseeva EA, Zagrebneva AI, Vinogradova IB, Samigullina RR, Khamashta M, et al. Real-world effectiveness of intravenous belimumab in adults with systemic lupus erythematosus: results of the observational OBSERVE study in the Russian Federation. *BMC Rheumatol.* 2025 Jan;9(1):4.

109. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase AD, Roth D, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from phase 3 belimumab clinical trials in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10).
110. Clarke AE, Manzi S, Petri MA, Furie R, Van Vollenhoven RF, Cooper S, et al. Efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus patients with high baseline disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012;64:S949-S950.
111. Borba HHL, Wiens A, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy and safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Value Heal.* 2013;16(7):A725–6.
112. Borba HHL, Wiens A, de Souza TT, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy and Safety of Biologic Therapies for Systemic Lupus Erythematosus Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs.* 2014 Apr;28(2):211–28.
113. Schwarting A, Anne Dooley M, Roth D, Edwards L, Thompson A, Wilson B. Impact of baseline concomitant medication use on belimumab efficacy and safety in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(no pagination).
114. Doria A, Stohl W, Schwarting A, Hammer A, Fox NI, Groark J, et al. Onset and durability of efficacy of belimumab administered subcutaneously plus standard of care medications to patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in a phase III trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(4):S13.
115. Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, Fettiplace J, Wilson B, Mistry P, et al. 7-Year safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1027-1028.
116. Tian J, Luo Y, Wu H, Long H, Zhao M, Lu Q. Risk of adverse events from different drugs for SLE: A systematic review and network meta-analysis. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1).
117. Oon S, Huq M, Godfrey T, Nikpour M. Systematic review, and meta-analysis of steroid-sparing effect, of biologic agents in randomized, placebo-controlled phase 3 trials for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Oct;48(2):221–39.
118. Tao MJ, Cheng P, Jin LR, Zhou J, Shi W, Peng H, et al. The safety and efficacy of biologic agents in treatment of systemic lupus erythematosus: A network meta-analysis. *Pakistan J Med Sci.* 2019;35(6):1680–6.
119. Barbosa LSG, Saxena A, Ginzler EM, Furie R, D'Cruz D, Burriss S, et al. Efficacy of belimumab in patients of black race with systemic lupus erythematosus and high disease activity or renal manifestations. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1487–9.
120. D'Cruz D, Maksimowicz-McKinnon K, Oates J, Santiago MB, Bass D, Burriss S, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients of black race with systemic lupus erythematosus: Results from the embrace study. *Lupus Sci Med.* 2019;6:A149–50.
121. Jones-Leone AR, Flint S, Levy RA, Roth D, Henderson R, Wilkinson C, et al. Efficacy analysis of patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab or placebo plus standard therapy in phase 3 trials by baseline levels of blys mrna and type 1 interferon inducible gene signature status. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:4563–5.
122. Poilroux C, Donat H, Shumeri E, Renaud Q, Durieu I, Jardel S, et al. Response rate of systemic lupus erythematosus in trials assessing biologic agents: A meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019;33:40.
123. Sheikh S, Scheinberg M, Wei CC, Tegzova D, Stohl W, De Toledo RA, et al. Adverse events

- of special interest, SLE medication utilization, hospitalizations, and organ damage: Results from a phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week study of belimumab in adults with active, autoantibody-positive SLE. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1484–6.
124. Sheikh S, Scheinberg M, Wei JCC, Tegzova D, Stohl W, Mucenic T, et al. Headline results for a phase 4, 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess adverse events of special interest (AESI) in adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) receiving belimumab. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:266.
 125. Willems D, Sladkeviciute L, Szegvari B, Mevius A, Müller S. PMS43 Efficacy And Safety Of Pharmaceutical Treatments For Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Literature Review (SLR) Of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Value Heal.* 2020;23:S600.
 126. Emamikia S, Oon S, Gomez A, Lindblom J, Borg A, Enman Y, et al. The impact of remission and low disease activity attainment on health-related quality of life in two phase III clinical trials of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(SUPPL 9):2604-2606.
 127. Gomez A, Qiu V, Cederlund A, Borg A, Lindblom J, Emamikia S, et al. Adverse Health-Related Quality of Life Outcome Despite Adequate Clinical Response to Treatment in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med.* 2021;8:651249.
 128. Kaegi C, Steiner UC, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of belimumab in treating immune-mediated disorders. *Allergy.* 2021 Sep;76(9):2673–83.
 129. Ni R, Zheng J, Guo R. Effects of B cell activating factors/B lymphocyte stimulator inhibitors added to standard of care on infection in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(SUPPL 9):3608–11.
 130. Chiang HY, Guo ZA, Wu TW, Peng TR. Efficacy and safety of belimumab therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2022 May;31(6):666–73.
 131. Joy A, Muralidharan A, Alfaraj M, Shantharam D, Cherukuri ASS, Muthukumar A. The Role of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Cureus.* 2022 Jun;14(6):e25887.
 132. Gomez A, Jägerback S, Sjöwall C, Parodis I. LOW-DOSE BELIMUMAB AND ANTIMALARIAL AGENTS PREVENT RENAL FLARES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RESULTS FROM FOUR RANDOMISED CLINICAL TRIALS. *Lupus Sci Med.* 2022;9:A91–2.
 133. Parodis I, Gomez A, Lindblom J, Chow JW, Doria A, Gatto M. Early Changes in B and Plasma Cell Subsets and Traditional Serological Markers as Predictors of SRI-4 Response to Therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med.* 2022;9(April):1–10.
 134. Xu Y, Xu JW, Wang YJ, Tung TH, Chien CW. Belimumab combined with standard therapy does not increase adverse effects compared with a control treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Immunopharmacol.* 2022 Aug;109:108811.
 135. Abid N, Manaye S, Naushad H, Cheran K, Murthy C, Bornemann EA, et al. The Safety and Efficacy of Rituximab and Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic

Review. *Cureus*. 2023 Jun;15(6):e40719.

136. Fredi M, Vojinovic T, Regola F, Babaglioni G, Bettoni D, Andreoli L, et al. Tapering belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: a single-centre experience. *Vol. 62, Rheumatology (Oxford, England)*. England; 2023. p. e18–20.
137. Chan J, Walters GD, Puri P, Jiang SH. Safety and efficacy of biological agents in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *BMC Rheumatol*. 2023 Oct;7(1):37.
138. Gómez-Urquiza JL, Romero-Bejar JL, Chami-Peña S, Suleiman-Martos N, Cañadas-De la Fuente GA, Molina E, et al. Efficacy and Safety of New B Cell-Targeted Biologic Agent for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Jul;12(14).
139. Gomez A, Jägerback S, Sjöwall C, Parodis I. BELIMUMAB IN COMBINATION WITH ANTIMALARIAL AGENTS PREVENT RENAL FLARES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND MODERATE- HIGH EXTRA-RENAL ACTIVITY: RESULTS FROM FOUR RANDOMISED CLINICAL TRIALS. *Lupus Sci Med*. 2023;10:A76.
140. Gomez A, Jägerback S, Sjöwall C, Parodis I. LOW-DOSE BELIMUMAB AND ANTIMALARIAL AGENTS PREVENT RENAL FLARES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RESULTS FROM FOUR RANDOMISED CLINICAL TRIALS. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:1467–8.
141. Yong B, Oon S. EFFICACY OF BELIMUMAB IN TREATING MUSCULOSKELETAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A SYSTEMATIC REVIEW. *Intern Med J*. 2023;53:50–1.
142. Goteti K, Garcia R, Gillespie WR, French J, Klopp-Schulze L, Li Y, et al. Model-based meta-analysis using latent variable modeling to set benchmarks for new treatments of systemic lupus erythematosus. *CPT pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2024 Feb;13(2):281–95.
143. Solitano V, Yuan Y, Singh S, Ma C, Nardone OM, Fiorino G, et al. Efficacy and safety of Advanced Combination Treatment in immune-mediated inflammatory disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: ACT in IMID. *J Autoimmun*. 2024;149.
144. Lourenco MH, Cetrez N, Tsoi A, Lindblom J, Nikolopoulos D, Parodis I. PRESENCE OF ANTI-SM AUTOANTIBODIES IS ASSOCIATED WITH ABATEMENT OF ATTAINABILITY OF LLDAS AND DORIS REMISSION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Lupus Sci Med*. 2024;11:A59.

ANEXO 1. EVIDÊNCIAS ADICIONAIS À REVISÃO SISTEMÁTICA

Além dos estudos incluídos na revisão sistemática, descritos anteriormente, serão apresentados nesta seção evidências adicionais que compreendem análises combinadas dos ECRs, estudos de extensão e análises de subgrupos/subanálises. Adicionalmente, de forma a contribuir com o corpo de evidências principais e complementar os achados dos estudos clínicos pivotais, são também apresentados estudos observacionais sem grupo comparador.

De forma adicional às evidências principais, foram incluídas análises combinadas desses ECRs, estudos de extensão e análises de subgrupo e subanálise de ECR (Tabela 19 a Tabela 28). As análises combinadas, em sua maioria, reportaram dados de melhora de qualidade de vida, de mudança no padrão de uso de corticosteroides e da atividade da doença com o uso de belimumabe associado a terapia padrão frente ao placebo/terapia padrão, além de reportar também fatores de predição de resposta, além de um estudo observacional. Os estudos de extensão de longo prazo reportaram, em sua maioria, desfechos de eficácia e segurança do tratamento em longo prazo com belimumabe associado a terapia padrão, chegando a até 13 anos. As análises de subgrupo/subanálises demonstraram dados de eficácia e segurança de belimumabe IV em pacientes japoneses com LES, e em diferentes subgrupos/subanálise de pacientes.

Tabela 19. Características metodológicas de análises combinadas apresentados como evidências adicionais – parte um.

Autor, data	van Vollenhoven, 2012 (55)	Stohl, 2012 (67)	Manzi, 2012 (56)	Dooley, 2013 (57)	Strand, 2014 (58)	van Vollenhoven, 2016 (68)
Local do estudo	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)
Duração do estudo	52 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas
Delineamento	Análise combinada de ECRs (48,49)	Análise combinada de ECRs (48,49)	Análise combinada de ECRs (48,49)	Análise combinada de ECRs (48,49)	Análise combinada de ECRs (48,49)	Análise combinada de ECRs (48,49)
População	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo
Intervenção e comparadores	Belimumabe ¹ IV e placebo ¹ (N=1.684) ²	Belimumabe ¹ IV (BLISS-52- n=290; BLISS-76 – n=273) e placebo ¹ (BLISS-52- n=287; BLISS-76 – n=275) ¹	Belimumabe ¹ IV e placebo ¹ (N=1.684) ²	Belimumabe ¹ IV (N=563) e placebo ¹ (N=562)	Belimumabe ¹ IV e placebo ¹ (N=1.684) ²	Belimumabe ¹ IV (N=478) e placebo ¹ (N=488)
Desfechos principais	Resposta clínica, <i>flares</i> , uso de corticosteroides, atividade da doença, QVRS e segurança	<i>Flares</i> , e atividade da doença	Atividade da doença	<i>Flares</i> e manifestações clínicas	Qualidade de vida	Uso de corticosteroides

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; LES: Lúpus eritematoso sistêmico; IV: intravenoso. ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base. ² Estudo apresentou tamanho amostral agrupado.

Tabela 20. Características metodológicas de análises combinadas apresentados como evidências adicionais – parte dois.

Autor, data	Schwartzing, 2016 (69),	Chatzidionysiou, 2020 (70)	Gomez, 2021 (71)	Lindblom, 2021 (72)	Maslen, 2021 (73)	Oon, 2019 (74)
Local do estudo	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)
Duração do estudo	52 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas
Delineamento	Análise combinada de ECRs (48,49)	Análise combinada de ECRs (48,49)	Análise combinada de ECRs (48,49)	Análise combinada de ECRs (48,49)	Análise combinada de ECRs (48,49)	Análise combinada de ECRs (48,49)
População	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo
Intervenção e comparadores	Belimumabe ¹ (N=563) e placebo ¹ (N=562)	Belimumabe ¹ e placebo ¹ (N=1.684) ²	Belimumabe ¹ (N=285) e placebo ¹ (N=217)	Belimumabe ¹ e placebo ¹ (N=1.665) ²	Belimumabe ¹ (N=563) e placebo ¹ (N=562)	Belimumabe ¹ e placebo ¹
Desfechos principais	Resposta clínica, atividade da doença, <i>flares</i> , uso de corticosteroides e segurança	Parâmetros sorológicos	Qualidade de vida	Qualidade de vida	Resposta clínica, <i>flares</i> , atividade da doença	Atividade da doença

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; LES: Lúpus eritematoso sistêmico; IV: intravenoso. ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base. ² Estudo apresentou tamanho amostral agrupado.

Tabela 21. Características metodológicas de análises combinadas e estudos de extensão de longo prazo apresentados como evidências adicionais.

Autor, data	Parodis, 2019 (75)	Parodis, 2019 (76)	Bruce, 2016 (77)	Urowitz, 2019 (78)	Urowitz, 2020 (79)	Furie, 2018 (80)
Local do estudo	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Bruce <i>et al.</i> , 2016 (77) e Canadá	Idem a Bruce <i>et al.</i> , 2016 (77) e Canadá	Idem a Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)
Duração do estudo	52 semanas	52 semanas	seis anos	cinco anos	≥cinco anos	≥sete anos
Delineamento	Análise combinada de ECRs (48,49)	Análise combinada de ECRs (48,49)	Estudo de extensão de ECRs (fase aberta) (48,49)	Estudo de extensão de ECRs (fase aberta) + estudo de coorte (TLC) (77)	Estudo de extensão de ECRs (fase aberta) + estudo de coorte (TLC) (77)	Estudo de extensão de Furie, 2011 (49)
População	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo
Intervenção e comparadores	Belimumabe ¹ IV e placebo ¹ (N=1.684) ²	Belimumabe ¹ IV e placebo ¹ (N=1.684) ²	Belimumabe ¹ IV (N=998)	Belimumabe ¹ IV (N=259) e placebo ¹ (TLC, N=706)	Belimumabe ¹ IV (N=592) e placebo (TLC, N=381)	Belimumabe ¹ IV (N=268)
Desfechos principais	Atividade da doença	Dano ao órgão	Dano ao órgão e segurança	Dano ao órgão	Atividade da doença	Resposta clínica, <i>flares</i> , uso de corticosteroides, atividade da doença, dano ao órgão e segurança

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; LES: Lúpus eritematoso sistêmico; IV: intravenoso; SC: subcutâneo; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; TLC: *Toronto Lupus Cohort*, ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base. ² Estudo apresentou tamanho amostral agrupado.

Tabela 22. Características metodológicas de estudos de extensão de longo prazo apresentados como evidências adicionais.

Autor, data	Strand, 2019 (81)	van Vollenhoven, 2020 (65)	Zhang, 2022 (82)	Struemper, 2022 (83)	Tanaka, 2021 (84)	Wallace, 2019 (66)
Local do estudo	Idem a Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (48) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (49)	China	Estados Unidos	Japão e Coreia do Sul	Idem a Wallace <i>et al.</i> , 2009 (54)
Duração do estudo	Seis anos	≤ oito anos	≤ seis anos	≤ seis anos	< sete anos	≤ 13 anos
Delineamento	Estudo de extensão de Furie, 2011 (49)	Estudo de extensão de Navarra, 2011 e Furie, 2011 (48,49)	Estudo de extensão de Zhang, 2018 (50)	Estudo de extensão de Furie, 2011 (49)	Estudo de extensão de Zhang, 2018 (50)	Estudo de extensão de Wallace, 2009 (54)
População	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo
Intervenção e comparadores	Belimumabe ¹ IV (N=268)	Belimumabe ¹ IV (N=738)	Belimumabe ¹ IV (N=424)	Belimumabe ¹ IV (N=268)	Belimumabe ¹ IV (N=142)	Belimumabe ¹ IV (N=298)
Desfechos principais	QVRS	Segurança	Resposta clínica, <i>flares</i> , uso de corticosteroides e segurança	Resposta clínica, atividade da doença e segurança	Resposta clínica, <i>flares</i> , uso de corticosteroides, atividade da doença e segurança	Segurança, resposta clínica, <i>flares</i> e uso de corticosteroides.

Fonte: elaboração própria. LES: Lúpus eritematoso sistêmico; IV: intravenoso; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde, ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base.

Tabela 23. Características metodológicas de análises de subgrupo e subanálises apresentados como evidências adicionais.

Autor, data	van Vollenhoven, 2018 (85)	Tanaka, 2019 (86)	Tanaka, 2020 (87)	Tanaka, 2021 (88)
Local do estudo	Idem a Stohl, 2017 (64)	Japão	Japão	Japão
Duração do estudo	52 semanas	52 semanas	52 semanas	<sete anos
Delineamento	Estudo de subgrupo de Stohl, 2017 (64)	Estudo de subgrupo de Zhang, 2018 (50)	Estudo de subgrupo de Zhang, 2018 (50)	Estudo de subgrupo de Zhang, 2018 e de Tanaka., 2021 (50,84)
População	Pacientes adultos com LES ativo, respondedores ou não respondedores ao SRI	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo
Intervenção e comparadores	-	Belimumabe ¹ IV (N=39) e placebo ¹ (N=21)	Belimumabe ¹ IV (N=39) e placebo ¹ (N=21)	Belimumabe ¹ IV (N=71)
Desfechos principais	Resposta clínica, atividade da doença, uso de corticosteroides, <i>flares</i> , QVRS	Resposta clínica, <i>flares</i> , uso de corticosteroides e segurança	Atividade da doença	Resposta clínica, <i>flares</i> , atividade da doença e segurança

Fonte: elaboração própria. LES: Lúpus eritematoso sistêmico; SC: subcutâneo; IV: intravenoso; SRI: *SLE Responder Index*; QVRS: qualidade de vida relacionada a saúde. ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base.

Tabela 24. Características metodológicas dos estudos observacionais apresentados como evidências adicionais – parte um.

Autor, data	Collins, 2016 (89)	Scheinberg, 2016 (90)	Schwartz, 2016 (91)	Iaccarino, 2017 (92)	Parodis, 2017 (93)	Stoeger, 2017 (94)
Local do estudo	Estados Unidos	Brasil	Alemanha	Itália	Suécia	Israel
Duração do estudo	24 meses	Um ano	Seis meses	24 meses	12 meses	>2 anos
Delineamento	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional prospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional	Estudo observacional prospectivo	Estudo observacional retrospectivo
População	Pacientes adultos com LES em uso de belimumabe	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES em uso de belimumabe	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo
Intervenção e comparadores	Belimumabe ¹ (N=501)	Belimumabe ¹ (N=38)	Belimumabe ¹ (N=102)	Belimumabe ¹ (N=67)	Belimumabe ¹ (N=62)	Belimumabe ¹ (N=36)
Desfechos principais	Resposta clínica, gravidade da doença, atividade da doença, manifestações clínicas, uso de corticosteroides, prevenção de <i>flares</i> e manutenção do controle da doença	Atividade da doença, uso de corticosteroides e segurança	Resposta clínica, manifestações clínicas, uso de corticosteroides, atividade da doença	Atividade da doença, uso de corticosteroides, acúmulo de dano, <i>flares</i> e segurança	Atividade da doença	Resposta clínica, uso de corticosteroides, manifestações clínicas e segurança

Fonte: elaboração própria. LES: lúpus eritematoso sistêmico. ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base.

Tabela 25. Características metodológicas dos estudos observacionais apresentados como evidências adicionais – parte dois.

Autor, data		Touma, 2017 (95)	Iaccarino, 2018 (96)	von Kempis, 2019 (97)	Collins, 2020 (98)	Babini, 2020 (99)	Fernandes, 2020 (100)	Gatto, 2020 (101)
Local do estudo		Canadá	Itália	Suíça	Argentina, Estados Unidos, Espanha, Canadá, e Suíça	Argentina	Portugal	Itália
		Seis meses	24 meses	Seis meses	Seis meses	24 meses	24 meses	18 meses
Delineamento		Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional prospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Análise agrupada dos dados dos dados estudos OBServe	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional prospectivo	Estudo observacional prospectivo
População		Pacientes adultos com LES em uso de belimumabe	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES em uso de belimumabe	Pacientes adultos com LES em uso de belimumabe	Pacientes adultos com LES em uso de belimumabe	Pacientes adultos com LES ativo	Pacientes adultos com LES ativo
Intervenção e comparadores		Belimumabe ¹ (N=52)	Belimumabe ¹ (N=188)	Belimumabe ¹ (N=53)	Belimumabe ¹ (N=830)	Belimumabe ¹ (N=81)	Belimumabe ¹ (N=38)	Belimumabe ¹ (N=466)
Desfechos principais		Resposta clínica, manifestações clínicas, uso de corticosteroides, atividade da doença e segurança	Atividade da doença, resposta clínica, <i>flare</i> , uso de corticosteroides, acúmulo de dano, <i>drug survival</i> e segurança	Resposta clínica, manifestações clínicas, uso de corticosteroides, atividade da doença e segurança	Resposta clínica, manifestações clínicas, uso de corticosteroides e atividade da doença	Resposta clínica, manifestações clínicas, uso de corticosteroides e atividade da doença	Resposta clínica, manifestações clínicas, uso de corticosteroides, atividade da doença e segurança	Resposta clínica, atividade da doença, <i>flares</i> , uso de corticosteroides, acúmulo de dano e segurança

Fonte: elaboração própria. LES: lúpus eritematoso sistêmico. ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base.

Análises combinadas BLISS-52 e BLISS-76

van Vollenhoven *et al.*, 2012 (55), avaliaram através de uma análise combinada dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49), fatores que poderiam prever a resposta ao belimumabe em pacientes com LES, além de terem realizado uma análise de eficácia nesses diferentes subgrupos de pacientes.

Análises univariadas e multivariadas foram realizadas no *pool* de pacientes incluídos nos ECRs (n=1684). Os subgrupos avaliados incluíram o escore SELENA-SLEDAI ≥ 10 , complemento baixo, anti-dsDNA positivo e uso de corticosteroide.

Pacientes com maior atividade da doença de base - denotada por uma pontuação SELENA-SLEDAI mais alta, baixos níveis de complemento, anti-dsDNA detectável ou tratamento com corticosteroides tiveram uma resposta maior ao belimumabe *versus* terapia padrão que aqueles sem essas características. As taxas do SRI na semana 52 no subgrupo com baixo complemento/anti-dsDNA positivo foram 31,7% e 51,5% (p-valor<0,001) com placebo e belimumabe 10 mg/kg, respectivamente; as taxas correspondentes no subgrupo SELENA-SLEDAI ≥ 10 foram 44,3% e 63,2% (p-valor<0,001). Ainda, uma análise mais aprofundada dos desfechos secundários no subgrupo complemento baixo/anti-dsDNA positivo demonstrou que, comparado ao placebo, o belimumabe produziu maiores benefícios em relação a *flares* graves, uso de corticosteroides e QVRS. Além disso, não foram observados EAs diferentes dos previamente reportados.

Esses achados sugerem que o belimumabe tem maior benefício terapêutico que a terapia padrão isolada em pacientes com maior atividade da doença, anti-dsDNA positivo, baixo complemento ou tratamento com corticosteroides no *baseline*.

Stohl *et al.*, 2012 (67), também avaliaram o *pool* de pacientes incluídos nos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49) quanto a variações em autoanticorpos, Igs e complemento. Especificamente os pacientes incluídos no BLISS-76 (49), foram analisados quanto a variações nas populações de células B e T e efeitos nos níveis de anticorpos induzidos por vacinas anteriores. Os pacientes tratados com belimumabe vivenciaram reduções sustentadas significativas de IgG e autoanticorpos e melhora em C3/C4, resultando em maiores taxas de conversão de positivo para negativo para IgG anti-dsDNA, anti-Smith, autoanticorpos anticardiolipina e antiribossômico P e normalização da hipergamaglobulinemia e C3/C4 baixo. Os pacientes tratados com belimumabe apresentaram reduções significativas nas células B *naïve* e ativadas, bem como nas células plasmáticas, enquanto as células B de memória e as populações de células T não diminuíram. O belimumabe não afetou substancialmente os níveis de anticorpos antipneumocócicos ou

antitéticos pré-existentes. A análise *post-hoc* demonstrou maiores reduções na atividade da doença do LES e o risco de *flares* graves em pacientes tratados com belimumabe 10 mg/kg (p-valor \leq 0,01) que eram anti-dsDNA positivos com C3/C4 baixo no *baseline*. A normalização de C3 ou anti-dsDNA em oito semanas, independentemente da terapia, foi preditiva de um risco reduzido de *flare* grave ao longo de 52 semanas. Dessa forma, o belimumabe parece promover a normalização da atividade sorológica e reduzir os subgrupos de células B dependentes de BLyS no LES sorologicamente e clinicamente ativo. Maior atividade sorológica pode predizer uma melhor resposta ao tratamento com belimumabe.

Manzi *et al.*, 2012 (56), conduziram uma análise *post-hoc* para avaliar os efeitos do belimumabe *versus* placebo (associado à terapia padrão) em *pool* de pacientes (n=1.684) com LES dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49), na atividade da doença do LES específica do domínio do órgão. Foram avaliados os escores BILAG e SELENA-SLEDAI.

No *baseline*, os domínios envolvidos na maioria dos pacientes foram musculoesquelético e mucocutâneo por BILAG e SELENA-SLEDAI, e imunológico por SELENA-SLEDAI. Em 52 semanas, significativamente mais pacientes tratados com belimumabe (10 mg/kg) *versus* placebo apresentaram melhora nos domínios musculoesquelético (60,2% *versus* 50%; p-valor<0,05) e mucocutâneo (47,6% *versus* 39,1%; p-valor<0,05) do BILAG e nos domínios mucocutâneo (54,8% *versus* 45%; p-valor<0,01) e imunológico (27,3% *versus* 10%; p-valor<0,001) do SELENA-SLEDAI. A melhora também foi observada em outros sistemas de órgãos com baixa prevalência (\leq 16%) no *baseline*, incluindo a vasculite (73,7% *versus* 40,5%; p-valor<0,01) e os domínios do SNC (63,2% *versus* 9,1%; p-valor<0,01) do SELENA-SLEDAI. Significativamente menos pacientes tratados com belimumabe *versus* placebo tiveram piora no domínio imunológico (7,4% *versus* 18,7%; p-valor<0,05) e hematológico (3,3% *versus* 6,5%; p-valor<0,05) do SELENA-SLEDAI. Sendo assim, o tratamento com belimumabe melhorou a atividade geral da doença em pacientes com LES nos domínios de órgãos musculoesqueléticos e mucocutâneos mais comuns. Além de menos pioras terem ocorrido nos domínios hematológico, imunológico e renal.

Dooley *et al.*, 2013 (57), realizaram uma análise *post-hoc* agrupada dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49), para avaliar o efeito de belimumabe nos parâmetros renais em pacientes com envolvimento renal no *baseline*. Ao longo de 52 semanas foram comparadas entre belimumabe (10 mg/kg) *versus* placebo: (i) as taxas de *flare* renal (1,4% *versus* 3,0%), (ii) remissão renal (70,5% *versus* 58,7%), (iii) melhora da doença dos órgãos renais (avaliada pelo SELENA-SLEDAI e BILAG [54,1% *versus* 44,6%; 63,6% *versus* 50,0%, respectivamente]), (iv) redução da proteinúria (em pacientes com proteinúria no *baseline*>0,2 g/24 h [n=645], aqueles que receberam

belimumabe tiveram reduções percentuais medianas numéricas ou significativamente maiores na proteinúria durante as semanas 12 a 52 *versus* placebo; fato este também observado em pacientes com proteinúria no *baseline* >1,0 g/24h [n=218]), normalização (v) da proteinúria grau 3/4 (3,3% *versus* 4,8%), e (vi) da atividade sorológica (anti-dsDNA: 16,0% *versus* 6,8%; p-valor<0,001). Todos os desfechos avaliados favoreceram o belimumabe, embora as diferenças entre os grupos na maioria dos desfechos renais não tenham sido significativas. Dessa forma, os resultados sugeriram que belimumabe pode oferecer benefício renal em pacientes com LES.

Strand *et al.*, 2014 (58), avaliaram os efeitos do tratamento com belimumabe associado à terapia padrão de LES na QVRS em pacientes com LES ativo e autoanticorpo positivo. Os pacientes respondedores dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49) foram avaliados pelo SRI na semana 52. As avaliações dos desfechos reportados pelos pacientes incluíram SF-36, FACIT-F e *Euroqol 5 dimension* (EQ-5D). As variações médias a partir do *baseline* nos escores PCS foram significativamente (p-valor <0,05) maiores com belimumabe 10 mg/kg (4,18) *versus* placebo (2,96) no BLISS-52, semana 52. No BLISS-76, melhoras significativamente maiores (p-valor<0,05) foram observadas com belimumabe em PCS (belimumabe 10 mg/kg: 3,41; placebo: 2,85) e escores do componente mental (MCS) (belimumabe 10 mg/kg: 2,70; placebo: 1,40) na semana 52, e no escore MCS na semana 76 (belimumabe 10 mg/kg: 2,28; placebo: 1,36). Na análise agrupada, melhoras significativamente maiores no PCS, no domínio de vitalidade do SF-36 e nos escores FACIT-F na semana 52 foram evidentes com ambas as doses de belimumabe. As melhoras clinicamente significativas na QVRS em pacientes com autoanticorpos positivos com LES ativo tratados com belimumabe e terapia padrão são consistentes com as reduções na atividade da doença observadas nesses estudos.

van Vollenhoven *et al.*, 2016 (68), examinaram os efeitos do tratamento com belimumabe na dose de corticosteroide em pacientes com LES incluídos nos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49), por 52 semanas. Os dados de pacientes que estavam recebendo corticosteroides no *baseline* foram agrupados para comparar pacientes que receberam belimumabe 10 mg/kg mais terapia padrão com aqueles que receberam placebo mais terapia padrão. O desfecho primário foi a variação cumulativa a partir do *baseline* na dose de corticosteroide (equivalente à prednisona) até a semana 52. Análises posteriores avaliaram especificamente a dose oral de corticosteroide.

No início do estudo, 86% (n=966/1.125) dos pacientes estavam recebendo corticosteroides (478 no grupo belimumabe 10 mg/kg e 488 no grupo placebo). A maioria eram mulheres (94%), a média de idade foi de 37,1 anos, a média do escore SELENA-SLEDAI foi de 9,8 e a dose média de corticosteroides foi de 12,5 mg/dia. Ao longo de 52 semanas, houve um aumento menor na dose

cumulativa média de corticosteroides para o grupo belimumabe do que para o grupo placebo (531,2 mg *versus* 916,3 mg; p-valor<0,0001). Comparado com placebo, a média de todas as reduções na dose cumulativa de corticosteroides foi maior com belimumabe (p-valor=0,0165), e a média de todos os aumentos foi significativamente menor com essa terapia (p-valor=0,0005). Em comparação com placebo, mais pacientes no grupo belimumabe tiveram diminuição na dose de corticosteroide oral (38,5% *versus* 30,9%), e menos tiveram aumento na dose (18,4% *versus* 30,7%). Os EAs foram comparáveis entre os grupos.

Sendo assim, foi observado um aumento significativamente menor na dose cumulativa de corticosteroides ao longo de um ano, mais pacientes com diminuição da dose de corticosteroide oral e menos pacientes com aumento na dose de corticosteroide oral no grupo belimumabe em comparação com o grupo placebo. Esses dados sugerem que o belimumabe pode ser poupador de esteroides, em pacientes com LES.

Schwartz *et al.*, 2016 (69), conduziram uma análise *post-hoc* de dados agrupados de eficácia e segurança de pacientes que receberam belimumabe 10 mg/kg mais terapia padrão ou placebo mais terapia padrão dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49).

Os pacientes foram separados em quatro grupos com base no uso concomitante de medicamento no *baseline*: apenas esteroides; somente antimaláricos; esteroides + antimaláricos; ou esteroides + antimaláricos + imunossupressores. O desfecho primário foi o SRI na semana 52. O SRI ao longo do tempo e os componentes individuais do SRI foram desfechos secundários. O tempo para o primeiro *flare* e as mudanças nas medicações concomitantes foram desfechos exploratórios. A segurança foi avaliada usando relatórios de EAs.

Em 834 pacientes, esteroides + antimaláricos foi o maior grupo (41,5%; n=346), e apenas antimalárico foi o menor (9,2%; n=77). Os escores do SELENA-SLEDAI foram semelhantes entre os grupos. Na semana 52, a porcentagem de respondedores ao SRI foi maior no grupo esteroides + antimaláricos para belimumabe 10 mg/kg (59%) em comparação com a resposta ao tratamento com placebo (44%) e foram observadas melhoras no componente SRI nos outros grupos (apenas esteroides, apenas antimaláricos e esteroides + antimaláricos + imunossupressores) quando foram comparados pacientes tratados com belimumabe *versus* placebo. A probabilidade de vivenciar um *flare* de LES foi reduzida no grupo apenas com esteroides para pacientes que receberam belimumabe 10 mg/kg em comparação com placebo (64,3% *versus* 78,1%; HR: 0,64 [IC 95%: 0,42 a 0,96]). Houve pouca ou nenhuma variação na dose diária de antimaláricos ou imunossupressores em qualquer grupo. Para todos os grupos, houve

uma diminuição geral na dose de esteroide ao longo do tempo; um quarto a um terço dos pacientes apresentou doses reduzidas de esteroides na semana 52.

O perfil de segurança geral foi semelhante entre os braços de tratamento e grupos de medicação concomitante, com exceção de EAs graves no grupo esteroides + antimaláricos (belimumabe 10 mg/kg: 16%, placebo: 8%).

Sendo assim, a eficácia e segurança de belimumabe em combinação com terapia padrão foi demonstrada para vários grupos de pacientes em uso de esteroides, antimaláricos e imunossupressores. Esses achados podem melhorar a compreensão da segurança e eficácia da adição de belimumabe a diferentes tratamentos.

Chatzidionysiou *et al.*, 2020 (70), conduziram uma análise *post-hoc* usando dados agrupados dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49), cujo objetivo foi avaliar o efeito de belimumabe 10 mg/kg *versus* placebo nos títulos de anticorpos antifosfolipídios (aPL) de pacientes com LES. Os níveis de três isotipos de anticorpos anticardiolipina (IgG, IgM e IgA) foram avaliados no *baseline* e em cada visita. Esta análise *post-hoc* não demonstrou efeito significativo de belimumabe ao longo do tempo nos títulos de IgG ou IgM anticardiolipina, mas um efeito em IgG e IgA anticardiolipina foi demonstrado em pacientes em uso de antimaláricos concomitantes, sugerindo que o tratamento antimalárico concomitante pode exercer um efeito sinérgico benéfico.

Gomez *et al.*, 2021 (71), conduziram uma análise combinada dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49) com o objetivo de determinar a prevalência de desfechos adversos de QVRS em pacientes com LES que alcançaram uma resposta clínica adequada após uma terapia padrão de 52 semanas com belimumabe ou placebo e identificar os fatores associados.

Foram incluídos pacientes que atingiram o desfecho primário dos estudos BLISS-52 e BLISS-76 (48,49), ou seja, SRI-4 (população total: 760/1.684 pacientes; placebo: 217/562 pacientes; belimumabe 10 mg/kg: 285/563 pacientes). Os resultados adversos de QVRS foram definidos como escores da escala SF-36 no quinto percentil derivado de normas populacionais pareadas por idade e sexo e escores de FACIT-F <30.

Foram observadas diminuições clinicamente importantes da QVRS em pacientes com LES em comparação com as normas correspondentes e altas frequências de resultados adversos de QVRS, sendo as mais altas no SF-36 saúde geral (29,1%), seguido por FACIT-F (25,8%) e SF-36 PCS (25,4%). No geral, as frequências foram maiores com o aumento da idade. Pacientes afro-americanos e brancos/caucasianos relataram frequências mais altas que asiáticos e indígenas americanos, enquanto hispânicos tiveram resultados adversos de QVRS com menos frequência

do que não hispânicos. A lesão de órgão estabelecida foi associada a resultados adversos físicos, mas não mentais, de QVRS; particularmente, danos nos domínios cardiovascular (OR: 2,12 [IC 95%: 1,07 a 4,21]; p-valor=0,032) e musculoesquelético (OR: 1,41 [IC 95%: 1,01 a 1,96]; p-valor=0,041) foi associado a resultados adversos do componente PCS do SF-36. A atividade da doença não mostrou impacto nos resultados de QVRS. Foi realizada ainda, uma análise de regressão logística multivariada, a qual relatou que a adição de belimumabe à terapia padrão foi associada a frequências mais baixas do PCS do SF-36 (OR: 0,59 [IC 95%: 0,39 a 0,91]; p-valor=0,016) e FACIT-F (OR: 0,53 [IC 95%: 0,34 a 0,81]; p-valor= 0,004).

Em conclusão, apesar da resposta clínica adequada à terapia padrão mais belimumabe ou placebo, uma proporção substancial de pacientes com LES ainda relatou resultados adversos de QVRS. Embora nenhum impacto tenha sido documentado para a atividade da doença, o dano de órgão estabelecido contribuiu para o resultado adverso nos aspectos físicos da QVRS e o belimumabe adicional mostrou ser protetor contra o funcionamento físico comprometido e fadiga grave.

Lindblom *et al.*, 2021 (72), conduziram uma análise combinada cujos objetivos foram investigar a capacidade discriminativa do EQ-5D-3L estado de saúde pleno (ESP) em ensaios clínicos de LES e identificar fatores associados à ESP após o tratamento.

Foram utilizados dados dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49), que incluíram um total de 1.684 pacientes. A ESP foi definida como uma resposta de não haver problemas em todas as cinco dimensões do EQ-5D-3L, resultando em uma pontuação de índice 1.

As frequências EQ-5D-3L ESP mais altas entre os pacientes que receberam belimumabe mais terapia padrão *versus* placebo mais terapia padrão apenas (26,1% *versus* 19,4%; p-valor=0,001; semana 52), e entre respondedores a SRI-4 *versus* não respondedores (7,0% *versus* 19,8%; p-valor<0,001; semana 52) das semanas 36 a 52. Na análise de regressão multivariada, o escore SLEDAI-2K (OR: 0,90 [IC 95%: 0,87 a 0,94]; p-valor<0,001) e SDI (OR: 0,79 [IC 95%: 0,69 a 0,91]; p-valor=0,001) foram independentemente associados a frequências mais baixas da ESP na semana 52, enquanto a adição de infusões mensais de belimumabe 10mg/kg à terapia padrão favoreceu a percepção da ESP (OR: 1,60 [IC 95%: 1,15 a 2,24]; p-valor=0,006). A adição de belimumabe 10mg/kg produziu frequências de ESP mais altas em usuários de medicamentos antimaláricos *versus* não usuários (29,9% *versus* 20,1%; p-valor=0,011), e em pacientes anti-dsDNA- e anti-Smith-positivos *versus* negativos (31,4% *versus* 13,4 %; p-valor< 0,001 e 33,0% *versus* 22,6%; p-valor=0,010, respectivamente), enquanto não foram observadas diferenças significativas em pacientes que receberam apenas terapia padrão.

Sendo assim, o EQ-5D-3L ESP distinguiu belimumabe de placebo e respondedores de não respondedores, e exibiu validade de grupo conhecido na análise de subgrupo.

Maslen *et al.*, 2021 (73), conduziram uma análise combinada para avaliar a adequação dos critérios de elegibilidade de atividade sorológica expandida para uso de belimumabe na população com LES do Reino Unido (e possivelmente em outros países), que inclui pacientes com anti-dsDNA positivo ou hipocomplementemia em vez de ambos os critérios.

Esta análise *post-hoc* utilizou dados de três estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo de fase III com belimumabe: BLISS 52, BLISS-76 e BLISS-SC (48,49,64). Os pacientes com LES foram estratificados por alta atividade da doença: alta atividade da doença 1 (escore SELENA-SLEDAI ≥ 10 , complemento baixo e anti-dsDNA positivo); e alta atividade da doença 2 (SELENA-SLEDAI ≥ 10 e complemento baixo ou anti-dsDNA positivo).

Esta análise incluiu 660 pacientes com alta atividade da doença 1 (n=396 em tratamento IV;) e 969 pacientes com alta atividade da doença 2 (n=532 em tratamento IV). Melhoras significativas foram observadas na semana 52 com o uso de belimumabe comparado ao placebo, independentemente de subgrupos ou formulações de medicamentos, na resposta do SRI-4 (alta atividade da doença 1 – OR: 2,7 [IC 95%: 1,8 a 4,1]; alta atividade da doença 2 – OR: 2,3 [IC 95%: 1,61 a 3,26]); proporção de pacientes que atingiram redução de ≥ 4 pontos no escore SELENA-SLEDAI (alta atividade da doença 1 - OR: 2,6 [IC 95%: 1,7 a 3,9]; alta atividade da doença 2 - OR: 2,1 [IC 95%: 1,49 a 3,03]; pacientes sem piora no PGA (alta atividade da doença 1 - OR: 2,0 [IC 95%: 1,3 a 3,1]; alta atividade da doença 2 – OR: 1,7 [1,17 a 2,45]); e risco de *flares* graves (alta atividade da doença 1 – HR: 0,6 [IC 95%: 0,37 a 0,81]; alta atividade da doença 2 – HR: 0,6 [IC 95%: 0,43 a 0,86]).

Dessa forma, belimumabe mostra eficácia melhorada, incluindo risco reduzido de *flares* graves de LES, em comparação com placebo em pacientes com LES e alta atividade da doença.

Oon *et al.*, 2019 (74), avaliaram a capacidade discriminante do estado de baixa atividade da doença de lúpus (LLDAS) em uma análise *post-hoc* dos dados dos ensaios BLISS-52 e BLISS-76 (48,49), de belimumabe em pacientes com LES.

A obtenção do LLDAS, a discriminação entre os braços de belimumabe e placebo e os efeitos em subgrupos com alta atividade da doença no recrutamento foram avaliados na semana 52 usando estatística descritiva apropriada.

Na semana 52, para belimumabe 10 mg/kg, 17,0% e 19,3% dos pacientes que atingiram SRI-4 também atingiram LLDAS em BLISS-52 e BLISS-76 (48,49), respectivamente. Significativamente mais pacientes atingiram LLDAS com belimumabe 10 mg/kg em comparação com placebo (12,5% *versus* 5,8%; OR: 2,32 [IC 95%: 1,20 a 4,71]; p-valor=0,02 para BLISS-52; 14,4% *versus* 7,8%; OR: 1,98 [IC 95%: 1,04 a 3,91]; p-valor=0,04 para BLISS-76). Em uma análise de subgrupo, a diferença na obtenção de LLDAS na semana 52 entre belimumabe 10 mg/kg e placebo foi maior em pacientes que apresentavam maior atividade da doença no *baseline*, em comparação com a população global.

Sendo assim, o LLDAS foi capaz de discriminar belimumabe 10 mg/kg de placebo nos ECRs BLISS-52 e BLISS-76. (48,49)

Parodis *et al.*, 2019 (75), conduziram uma análise *post-hoc* dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49), com o objetivo de avaliar a adequação das medidas de remissão da doença como medidas de resultados em estudos de LES. Foram aplicadas definições de remissão conforme especificado pelos critérios *Definitions Of Remission In Systemic Lupus Erythematosus* (DORIS) em vários momentos dos ECRs BLISS-52 (n=865) e BLISS-76 (n=819). Todas as definições exigiam escores de PGA inferiores a 0,5 (intervalo possível de 0 a 3). As definições do DORIS 1 exigiam escore SLEDAI-2K = 0 (com itens sorológicos excluídos). As definições DORIS 2 exigiam um escore BILAG D ou E em todos os domínios do mesmo. As definições foram avaliadas nas populações do estudo com (em terapia) e sem permissão de tratamento (sem terapia), ou seja, baixas doses de corticosteroides (prednisona \leq 5 mg/dia) e agentes imunossupressores e biológicos de manutenção. Agentes antimaláricos foram permitidos em todas as definições. As definições foram aplicadas independentemente da atividade sorológica (anti-dsDNA positivo, ou C3 ou C4 baixo) e com sorologia normal. Então, foram aplicadas modificações semelhantes ao DORIS na terapia, mas permitindo doses mais altas de prednisona (\leq 10 mg/dia).

No conjunto de dados agrupados, a definição de remissão mais frequentemente alcançada foi a DORIS 1a modificada (prednisona \leq 10 mg/dia) na definição de terapia, que exigia um escore SLEDAI-2K de 0 e atividade sorológica permitida (17,8% [237/1333] dos pacientes na semana 52), seguido pelo DORIS 1 não modificado (prednisona \leq 5 mg/dia) na definição de terapia (10,5% [140/1336] dos pacientes na semana 52) com base nessas duas definições. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos placebo e belimumabe. As proporções de pacientes que alcançaram as definições sem terapia e baseadas em BILAG foram baixas (\leq 0,9% em todos os momentos). A obtenção sustentada de certas definições de terapia mostrou uma

capacidade de discriminar entre pacientes que receberam belimumabe 10 mg/kg e pacientes que receberam placebo.

Assim sendo, a obtenção de definições de remissão DORIS foi infrequente em geral. O uso do SLEDAI-2K=0 nas definições rendeu maiores proporções de obtenção do que o uso de BILAG D ou E. A obtenção também foi maior usando definições que permitiam atividade sorológica e tratamento de manutenção. A adição do aspecto de durabilidade às definições de terapia levou a uma capacidade de discriminar entre belimumabe e placebo.

Parodis *et al.*, 2019 (76), publicaram resultados combinados dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49), através de uma carta. O objetivo dessa análise *post-hoc* foi avaliar se danos em órgãos estabelecidos antes do início do tratamento com belimumabe, previam a redução da eficácia do mesmo. Os danos aos órgãos foram avaliados usando o índice SDI. O desfecho primário foi considerado o SRI-4 na semana 52. Pacientes que retiraram ou exigiram mudanças na terapia de base além das permitidas pelo protocolo foram considerados não respondedores. Em pacientes que receberam belimumabe, o SDI no *baseline* >1 foi um forte preditor de eficácia reduzida do tratamento. Isso foi mais proeminente no braço de belimumabe 10 mg/kg (OR: 0,48, [IC 95% 0,29 a 0,77]; p-valor=0,003), onde a duração do LES não mostrou associação significativa. A alta atividade da doença e o uso de corticosteroides no *baseline* não foram fatores que poderiam ter confundido o resultado. Os resultados sugeriram, então, que o belimumabe pode ser mais eficaz em pacientes com LES com dano limitado ou nenhum órgão afetado antes do início do tratamento, independentemente da duração da doença ou grau de atividade.

Estudos de extensão de longo prazo

Bruce *et al.*, 2016 (77), realizaram um estudo de extensão (BLISS-LTE) com o objetivo de avaliar o dano a órgãos, em longo prazo, bem como a segurança após o tratamento com belimumabe associado à terapia padrão em pacientes com LES.

Os dados agrupados foram provenientes de dois estudos abertos que seguiam em andamento com pacientes que completaram os ECRs BLISS-52 e BLISS-76. (48,49) Os pacientes receberam belimumabe a cada quatro semanas mais terapia padrão. Os valores do SDI foram avaliados a cada 48 semanas após o início do belimumabe. O desfecho primário foi a variação no SDI a partir do *baseline* nos anos de cinco a seis do estudo. EAs também foram relatadas para todo o período do estudo.

A mITT⁹ incluiu 998 pacientes. Os escores médios no SELENA-SLEDAI e SDI foram 8,2 (DP: 4,18) e 0,7 (DP: 1,19), respectivamente; 41,2% (n=411) dos pacientes tiveram danos nos órgãos (SDI=1: 23,5% [n=235]; SDI ≥2: 17,6% [n=176]) antes do belimumabe. Um total de 42,8% (n=427) dos pacientes interrompeu o estudo globalmente; os motivos mais comuns foram por solicitação do paciente (16,8%) e EAs (8,5%).

A variação média no SDI foi +0,2 (DP: 0,48) nos anos de estudo cinco a seis (n= 403); 85,1% (n=343) dos pacientes não tiveram variação a partir do *baseline* no escore SDI (SDI +1: 11,4% [n=46], SDI +2: 3,2% [n=13], SDI +3: 0,2% [n=1]; Tabela 26). Dos pacientes sem lesão de órgãos no *baseline*, 87,6% (211/241) não apresentaram variação no SDI e a variação média (DP) no SDI foi de +0,2 (DP: 0,44). Dos pacientes com lesão de órgão no *baseline*, 81,5% (132/162) não apresentaram variação no SDI e a variação média no SDI foi de +0,2 (DP: 0,53). A probabilidade de não haver piora no escore SDI foi de 0,88 (IC 95%: 0,85 a 0,91) e 0,75 (IC 95%: 0,67 a 0,81) naqueles sem e com dano no *baseline*, respectivamente (análise *post-hoc*).

Tabela 26. Variação no SDI a partir do *baseline* ao longo dos anos (mITT).

	Ano 0 a 1	Ano 1 a 2	Ano 2 a 3	Ano 3 a 4	Ano 4 a 5	Ano 5 a 6
Decréscimo^a	33	33	31	26	23	18
N	941	887	785	677	565	403
Sem variação, n (%)	896 (95,2)	821 (92,6)	702 (89,4)	591 (87,3)	488 (86,4)	343 (85,1)
+1, n (%)	40 (4,3)	58 (6,5)	69 (8,8)	68 (10,0)	59 (10,4)	46 (11,4)
+2, n (%)	3 (0,3)	6 (0,7)	13 (1,7)	18 (2,7)	16 (2,8)	13 (3,2)
+3, n (%)	2 (0,2)	2 (0,2)	1 (0,1)	0	2 (0,4)	1 (0,2)
Faltantes	2	2	2	2	2	0
Variação média (DP)	0,06 (0,267)	0,09 (0,325)	0,12 (0,388)	0,15 (0,428)	0,17 (0,470)	0,19 (0,481)

Bruce, 2016. (77) SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/American College of Rheumatology damage index*; DP: desvio padrão; mITT: população por intenção de tratar modificada. ^a Número de pacientes que tiveram pelo menos uma diminuição no escore SDI em qualquer nível de item em qualquer momento e que tiveram uma avaliação SDI durante o ano do estudo.

⁹ Definida como todos os pacientes do BLISS-52 ou BLISS-76 que foram incluídos no BEL112233 ou BEL112234 e receberam pelo menos uma dose de belimumabe.

EAs relacionados ao tratamento foram relatados para 43,4% (n=433) dos pacientes; infecções/infestações (28,3%, n=282) e distúrbios gastrointestinais (13,9%, n=139) foram os mais comuns (Tabela 27).

Pacientes com LES tratados com belimumabe associada a terapia padrão tiveram uma baixa incidência de acúmulo de danos em órgãos e nenhum EA inesperado em longo prazo. Pacientes de alto risco com lesão de órgão pré-existente também tiveram baixo acúmulo, sugerindo um efeito favorável no desenvolvimento de danos futuros.

Tabela 27. Desfechos de segurança ao longo dos anos.

	Qualquer momento <i>post- baseline</i> ^a	Ano 0 a 1	Ano 1 a 2	Ano 2 a 3	Ano 3 a 4	Ano 4 a 5	Ano 5 a 6
	(n=998)	(n=998)	(n=955)	(n=861)	(n=734)	(n=655)	(n=531)
Ao menos um EA	963 (96,5)	872 (87,4)	722 (75,6)	634 (73,6)	527 (71,8)	431 (65,8)	280 (52,7)
Ao menos um EA relacionado ao tratamento	433 (43,4)	283 (28,4)	167 (17,5)	127 (14,8)	96 (13,1)	70 (10,7)	46 (8,7)
Ao menos um EA grave	313 (31,4)	108 (10,8)	88 (9,2)	92 (10,7)	66 (9,0)	43 (6,6)	30 (5,6)
EAs de interesse especial							
Neoplasias^b							
	26 (2,6)	4 (0,4)	3 (0,3)	8 (0,9)	7 (1,0)	2 (0,3)	0
Reações infusionais e hipersensibilidade^c	45 (4,5)	30 (3,0)	18 (1,9)	11 (1,3)	9 (1,2)	9 (1,4)	5 (0,9)
Todas as infecções de interesse especial	117 (11,7)	38 (3,8)	29 (3,0)	20 (2,3)	26 (3,5)	16 (2,4)	12 (2,3)
Graves	17 (1,7)	6 (0,6)	3 (0,3)	1 (0,1)	6 (0,8)	0	1 (0,2)
Infecções oportunistas	23 (2,3)	5 (0,5)	6 (0,6)	3 (0,3)	2 (0,3)	2 (0,3)	4 (0,8)
Graves	4 (0,4)	2 (0,2)	1 (0,1)	0	0	0	1 (0,2)
Herpes zoster	87 (8,7)	28 (2,8)	17 (1,8)	13 (1,5)	15 (2,0)	10 (1,5)	8 (1,5)

Graves	7 (0,7)	4 (0,4)	1 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0
Sepse	12 (1,2)	5 (0,5)	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,4)
Graves	10 (1,0)	5 (0,5)	1 (0,1)	2 (0,2)	2 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,2)
Depressão^d	154 (15,4)	65 (6,5)	39 (4,1)	33 (3,8)	19 (2,6)	10 (1,5)	10 (1,9)
Suicídio graves/auto-mutilação^e	4 (0,4)	0	0	2 (0,2)	0	2 (0,3)	0

Bruce, 2016. (77) EA: evento adverso, ^a Inclui dados além dos anos de estudo 5 a 6; ^b Todas as neoplasias malignas, incluindo câncer de pele não melanoma; ^c Por uma pesquisa algorítmica da SMQ de reação anafilática modificada, definida como pelo menos um EA que codifica uma Categoria A (termos anafiláticos principais, modificados para adicionar os seguintes termos: "reação relacionada à infusão", "hipersensibilidade a medicamentos" e "hipersensibilidade"), ou dois EAs, um codificando para um termo preferencial de Categoria B (via aérea superior/termos respiratórios) e o outro codificando para uma categoria C (angioedema/urticária/prurido/rubor) ou dois EAs, um codificando a um termo preferencial de Categoria D (termos cardiovasculares/hipotensão) e o outro que codifica um termo preferencial de Categoria B ou um termo preferencial de Categoria C, ocorrendo em ou dentro de três dias após a infusão; ^d Da SMQ depressão; ^e Da SMQ suicídio/automutilação; nenhum suicídio consumado relatado, embora um evento de toxicidade por polimedicamentos tenha sido julgado pelos médicos como suicídio.

Urowitz *et al.*, 2019 (78), compararam a lesão de órgãos em pacientes com LES que receberam belimumabe no estudo BLISS-LTE (77), com pacientes pareados por escore de propensão (PS) e tratados apenas com terapia padrão em um centro específico (*Toronto Lupus Cohort* [TLC]).

A correspondência de escore de propensão (PSM) é uma técnica estatística que permite a correspondência de pacientes dentro de dois grupos de tratamento com base em seu PS. Os pacientes do BLISS-LTE e do TLC foram pareados com PS *post hoc* (1:1) com base em seu PS (\pm paquímetro). O desfecho primário foi a diferença na variação do escore SDI a partir do *baseline* até cinco anos. Para análises de sensibilidade, a diferença na variação do escore total do SDI a partir do *baseline* até cinco anos entre os grupos foi avaliada usando a ponderação inversa do PS (IPSW), método que usa toda a amostra de pacientes e o PS para ponderar as observações. O método IPSW teve como objetivo confirmar a robustez do método PSM. O IPSW aumentado de regressão também foi realizado como uma análise de sensibilidade adicional para superar qualquer equilíbrio inadequado com a análise IPSW, adicionando variáveis com viés > 10% como covariáveis no modelo de regressão.

Para a análise de cinco anos, de 567 (BLISS-LTE n=195; TLC n=372) pacientes, 99 de cada coorte foram pareados 1:1 com base no PS. A variação no SDI no ano cinco foi significativamente menor para pacientes tratados com belimumabe em comparação com apenas terapia padrão (-0,434 [IC 95%: -0,667 a -0,201]; p-valor <0,001; Tabela 28). Para a análise de progressão do tempo para lesão de órgão (\geq um ano de acompanhamento), a amostra incluiu 965 (BLISS-LTE n=259; TLC

n=706) pacientes, dos quais 179 de cada coorte foram pareados conforme o PS. Os pacientes que receberam belimumabe apresentaram risco 61% menor de progredir para um escore SDI mais alto em um determinado ano em comparação com pacientes tratados com terapia padrão (HR: 0,39 [IC 95%: 0,253 a 0,605]; p-valor<0,001). Entre os aumentos do escore SDI, a proporção de aumentos ≥ 2 foi maior no grupo terapia padrão em comparação com o grupo belimumabe.

Tabela 28. Variação no SDI a partir do *baseline* até cinco anos usando PSM, IPSW e IPSW aumentado de regressão.

Método/variáveis	Terapia padrão	Belimumabe	Diferença
Amostra PSM			
N	99	99	
Variação no SDI de cinco anos, média (EP)	0,717	0,283	-0,434 (0,119)
IC 95%	0,500 a 0,934	0,166 a 0,400	-0,667 a -0,201
p-valor			<0,001
Amostra IPSW			
N	372	195	
Variação no SDI de cinco anos, média (EP)	0,777	0,336	-0,441 (0,116)
IC 95%	0,607 a 0,947	0,184 a 0,488	-0,669 a -0,222
p-valor			<0,001
Amostra IPSW aumentada de regressão			
N	372	195	
Variação no SDI de cinco	0,782	0,333	-0,450 (0,116)

Método/variáveis	Terapia padrão	Belimumabe	Diferença
anos, média (EP)			
IC 95%	0,630 a 0,935	0,167 a 0,498	-0,676 a -0,223
p-valor			<0,001

Urowitz, 2019. (78) SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/American College of Rheumatology damage index*; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; PS: escore de propensão; PSM: correspondência de escore de propensão; IPSW: ponderação inversa do PS.

Dessa forma, os pacientes pareados por PS que receberam belimumabe tiveram uma progressão significativamente menor de danos nos órgãos em comparação com os pacientes que receberam apenas terapia padrão.

Urowitz *et al.*, 2020 (79), conduziram uma análise com o objetivo de comparar a progressão do dano do órgão entre os grupos de tratamento (belimumabe mais terapia padrão *versus* terapia padrão isolada) em pacientes com LES com ≥ 5 anos de acompanhamento.

Esta análise exploratória *post-hoc* incluiu pacientes americanos e não americanos recebendo belimumabe IV mensalmente, provenientes dos ECRs BLISS-LTE (77) e pacientes tratados com terapia padrão do TLC. Ao todo, 16 variáveis clínicas foram selecionadas para calcular o PS.

Os 592 pacientes provenientes do ECR LISS-LTE e 381 pacientes do TLC foram altamente diferentes nas 16 variáveis; uma amostra adequadamente balanceada de 181 pacientes LTE e 181 pareados da TLC (viés médio = 3,7%) foi criada usando correspondência de PS. O tratamento com belimumabe foi associado a um menor aumento no escore SDI ao longo de cinco anos quando em comparação com terapia padrão (diferença média de tratamento: -0,453 [IC 95%: -0,646 a -0,260]; p-valor<0,001). Os pacientes tratados com belimumabe tiveram 60% menos probabilidade de progredir para um escore SDI mais alto em qualquer ano de acompanhamento, em comparação com a terapia padrão isolada (HR: 0,397 [IC 95%: 0,275 a 0,572]; p-valor <0,001).

Usando a correspondência de PS, esta amostra altamente heterogênea foi suficientemente compatível com os pacientes observados no TLC, sugerindo que os pacientes tratados com belimumabe IV podem ter redução da progressão do dano de órgãos em relação à terapia padrão isolada.

Furie *et al.*, 2018 (80), desenvolveram um estudo de extensão (BEL112233) para avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo do belimumabe em pacientes com LES que completaram o ECR BLISS-76. (49)

Os pacientes continuaram a receber a mesma dose de belimumabe mais a terapia padrão; pacientes que haviam recebido placebo anteriormente, receberam 10 mg/kg de belimumabe. O desfecho primário foi a segurança a longo prazo do belimumabe (frequência de EAs e danos avaliados usando o SDI, avaliado a cada 48 semanas [um ano de estudo]). Outras avaliações incluíram o SRI, taxas de *flare* (usando o SFI modificado), uso de prednisona e níveis de células B.

Dos 268 pacientes, 140 completaram o estudo e 128 desistiram. O escore médio no SELENA-SLEDAI a partir do *baseline* foi de 7,8 (DP: 3,86). O escore médio (DP) do SDI aumentou 0,4 (DP: 0,68) em relação ao seu valor inicial (1,2 [DP: 1,51]). A incidência geral de EAs relacionados ao tratamento e EAs graves permaneceram estáveis ou diminuíram até o sétimo ano do estudo. Uma resposta SRI foi alcançada por 41,9% e 75,6% dos pacientes no ano um e ano sete do estudo, respectivamente. No sétimo ano do estudo, 78,2% dos pacientes alcançaram uma redução ≥ 4 pontos no escore SELENA-SLEDAI em relação ao *baseline*, 98,4% não tiveram novo escore BILAG A e não mais de um novo escore BILAG B, 93,7% não tiveram piora na PGA, 20,6% vivenciaram ≥ 1 *flare* grave de SFI, a diminuição média na dose de prednisona foi de 31,4%, e a variação mediana no número de células B CD20+ foi de -83,2%.

Esses resultados de exposição a longo prazo confirmam os perfis de segurança e eficácia previamente observados de belimumabe em pacientes com LES.

Strand *et al.*, 2019 (81), relataram, através de um estudo de extensão (BEL206350), a QVRS em longo prazo, bem como resultados de fadiga em pacientes com LES recebendo belimumabe.

Pacientes com LES que completaram o ECR BLISS-76 (49) foram incluídos no estudo de extensão BEL112233. (80) Após março de 2011, todos os pacientes receberam belimumabe 10 mg/kg a cada 28 dias mais terapia padrão, inclusive os pacientes do grupo placebo. As avaliações de QVRS e fadiga incluíram a o formulário SF-36 e FACIT-F. Análises *post-hoc* de subgrupos avaliaram as características clínicas associadas à melhora da QVRS e fadiga.

Dos 268 pacientes incluídos, 140 completaram o estudo. Os pacientes que receberam tratamento de longo prazo com belimumabe relataram melhoras contínuas na QVRS e fadiga. No ano seis do estudo, o escore médio do SF-36 – componentes PCS e MCS - aumentaram de 37,0 (DP: 9,9) no *baseline* para 41,7 (DP: 10,0) (variação média : 4,8 [DP:9,4]) e de 44,3 (DP:11,3) para 47,0 (DP: 11,6) (variação média : 2,7 [DP: 11,3]) para PCS e MCS, respectivamente, excedendo a diferença mínima clinicamente importante para melhora (2,5 unidades). O escore

médio FACIT-F excedeu a diferença mínima clinicamente importante de quatro pontos nos anos um a cinco de estudo; no sexto ano de estudo, a variação média foi de 3,7 (DP: 11,8).

Assim, o controle em longo prazo da atividade do LES com belimumabe mais terapia padrão se traduz em melhoras significativas na fadiga relatada pelo paciente e na QVRS.

van Vollenhoven *et al.*, 2020 (65), realizaram um estudo de extensão (BEL112234) dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (48,49), que permitiu que pacientes não americanos com LES continuassem o tratamento com belimumabe, com o objetivo de avaliar a segurança e tolerabilidade em longo prazo, incluindo acúmulo de danos aos órgãos.

Os danos nos órgãos foram avaliados a cada 48 semanas através do SDI. O estudo continuou até que o belimumabe estivesse comercialmente disponível, com um período subsequente de acompanhamento de oito semanas.

Um total de 738 pacientes entrou no estudo de extensão e 99,6% (735/738) receberam uma ou mais doses de belimumabe, por ≤ 8 anos. A incidência anual de EAs, incluindo EAs graves e severos, permaneceu estável ou diminuiu ao longo do tempo. Do total de pacientes, 9,4% (n=69) sofreram um EA resultando na descontinuação do belimumabe ou na retirada do estudo. Ocorreram onze óbitos (e dois durante o seguimento pós-tratamento), incluindo um (choque cardiogênico) considerados possivelmente relacionados ao belimumabe. Os parâmetros laboratoriais geralmente permaneceram estáveis. O escore médio no SDI foi de 0,6 (DP:1,02) a partir do *baseline* (antes da primeira dose de belimumabe) e permaneceu estável. No ano oito do estudo, 87,7% (57/65) dos pacientes não tiveram variação o escore do SDI a partir do *baseline*, indicando baixo acúmulo de danos nos órgãos.

Dessa forma, o belimumabe apresentou um perfil de segurança estável sem novos sinais de segurança. Houve progressão mínima do dano ao órgão ao longo de oito anos.

Zhang *et al.*, 2022 (82), avaliaram a segurança e eficácia em longo prazo do belimumabe em pacientes chineses com LES incluídos no ECR de fase III BEL113750. (50)

O desfecho primário foi a segurança. Os desfechos secundários incluíram a taxa de resposta do SRI-4, *flares* graves de LES e variações no uso de prednisona. As análises foram baseadas em dados observados desde a primeira dose de belimumabe até o final do estudo.

Dos 424 pacientes que receberam belimumabe, 50,7% (n=215) completaram o estudo, 49,1% (n=208) desistiram e um paciente faleceu. No geral, 84,7% (359/424) dos pacientes apresentaram EAs e 22,6% (96/424) apresentaram EAs graves. Do total de pacientes avaliados,

6,1% (n=26) descontinuaram o tratamento do estudo/se retiraram do estudo devido a EAs. A taxa de reação sistêmica pós-infusão foi de 1,5 eventos/100 pacientes-ano. A taxa de infecção por herpes zoster foi de 3,0 eventos/100 pacientes-ano, dos quais 0,4 eventos/100 pacientes-ano foram graves. Um câncer papilar de tireoide e um câncer vaginal foram relatados no ano zero a um e no ano três a quatro, respectivamente. Não houve suicídios consumados/tentativas de suicídio e nenhum relato de depressão grave. A proporção de respondedores ao SRI-4 aumentou progressivamente (ano um, semana 24: 54,9% [n=190/346]; ano cinco, semana 48: 80,5% [n=66/82]). Os *flares* graves foram vivenciados por 13,9% (n=55/396) dos pacientes. Para 335 pacientes com dose basal de prednisona >7,5 mg/dia, o número de pacientes com redução da dose para ≤7,5 mg/dia aumentou ao longo do tempo (ano um, semana 24: 9,0% [n=30/333]; ano cinco, semana 48: 53,7% [n=36/67]).

Em conclusão, o perfil de segurança favorável e o controle da doença parecem ser mantidos em pacientes com LES na China por <6 anos, consistente com estudos anteriores com belimumabe.

Struemper *et al.*, 2022 (83), realizaram um estudo de extensão (análise *post-hoc* [BEL112233]) do ECR BLISS-76 (49), com o objetivo de examinar as variações em longo prazo nos subconjuntos de células B circulantes e níveis de IgG em mais de cinco anos de tratamento contínuo com belimumabe e suas correlações com medidas de eficácia e segurança.

Foram incluídos pacientes elegíveis dos Estados Unidos que completaram o ECR BLISS-76 (49), de 76 semanas, que tinham até oito anos de acompanhamento e mediana de exposição ao belimumabe de 310 (amplitude interquartil: 209 a 364) semanas. A partir da semana 76, os pacientes inicialmente randomizados para belimumabe IV 10 mg/kg a cada quatro semanas em BLISS-76 continuaram a receber a mesma dose no estudo de continuação, enquanto aqueles inicialmente randomizados para placebo receberam belimumabe 10 mg/kg IV a cada quatro semanas durante a continuação. Todos os pacientes receberam concomitantemente terapia padrão para LES. Os dados dos biomarcadores foram coletados e os efeitos a partir do *baseline* e nas variações iniciais (semanas zero a 24 após o início do belimumabe) a partir do *baseline* no SRI-4 e na taxa de infecção foram avaliados.

Dos 819 pacientes incluídos, 268 pacientes foram auto selecionados para o BEL112233. Em comparação com o *baseline*, as contagens de subconjuntos de células B diminuíram 40% a 99% após 312 semanas (seis anos), e os níveis séricos de IgG diminuíram 28% após 284 semanas. Contagens mais altas de células B *naïve* no *baseline* foram associadas a maiores taxas de resposta ao SRI-4 (p-valor<0,05), enquanto as contagens de células B plasmáticas de subconjunto de LES e de curta duração foram associadas a menores taxas de resposta ao SRI-4

(p-valor<0,05). Níveis elevados de IgG no *baseline* foram associados a taxas de infecção aumentadas durante o período de tratamento (p-valor<0,05), e reduções iniciais maiores nos níveis de IgG foram associadas a taxas de resposta SRI-4 mais altas (p-valor<0,05).

Dessa forma, o tratamento com belimumabe até 312 semanas (seis anos) resultou em diminuições substanciais em vários subgrupos de células B circulantes e níveis de IgG. Contagens de células B *naïve* e níveis de IgG no *baseline* mais altos foram associados a uma melhor resposta do SRI-4 e aumento das taxas de infecção, respectivamente.

Tanaka *et al.*, 2021 (84), conduziram um estudo de extensão cujo objetivo foi avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do belimumabe em pacientes com LES do Japão e da Coreia do Sul.

Neste estudo de continuação aberto de fase III (BEL114333), os pacientes que concluíram e eram elegíveis de BEL113750 (50) ou de BLISS-SC (64), receberam, posteriormente, belimumabe IV 10 mg/kg a cada 28 dias por <7 anos. O desfecho primário foi a segurança. Desfechos secundários: taxa de resposta do SRI-4, proporção de pacientes que atendem aos critérios individuais de SRI-4, *flares* de LES e uso de prednisona. As análises foram baseadas em dados observados desde a primeira exposição ao belimumabe até o final do estudo.

Dos 142 pacientes incluídos que receberam belimumabe, 73,2% completaram o estudo. A população do estudo compreendeu pacientes com LES moderado, média (DP) do score SELENA-SLEDAI no *baseline* de 9,3 (DP: 3,9) e 98,6% recebendo corticosteroides. A maioria dos pacientes (97,9%) apresentou EAs; 33,8% sofreram EAs graves. O aumento no SRI-4 (primeiro ano, semana 24: 47,8%; sexto ano, semana 48: 68,2%) e respondedores SELENA-SLEDAI sugeriram reduções na atividade da doença. As proporções de pacientes sem piora na PGA/sem novos danos nos órgãos permaneceram estáveis durante todo o período. Os *flares* graves de LES ocorreram em 14,8% dos pacientes. Entre os pacientes com equivalente de dose de prednisona no *baseline* >7,5 mg/dia (n=81), o número médio de dias a qualquer momento após o *baseline* em que a dose diária foi ≤7,5 mg/dia ou foi reduzida em 50% a partir do *baseline* foi de 584 (mínimo a máximo: 0 a 2267).

Em conclusão, o perfil de segurança favorável e as respostas ao tratamento foram mantidos por <7 anos em pacientes com LES do Japão e Coreia do Sul.

Wallace *et al.*, 2019 (66), realizaram um estudo de extensão com o objetivo de avaliar segurança e eficácia (taxa de resposta SRI, *flares* e uso de corticosteroides) em longo prazo, após o tratamento com belimumabe associado à terapia padrão em pacientes com LES.

Este estudo foi desenhado como um estudo multicêntrico, aberto, de continuação do belimumabe administrado a cada quatro semanas em conjunto com terapia padrão (BEL112626; ClinicalTrials.gov NCT00583362) e os pacientes foram os que completaram o estudo duplo cego de 52 semanas (80) e a fase aberta de extensão de 24 semanas.

Os pacientes receberam belimumabe por até 13 anos (duração mediana da exposição 3.334,0 dias [intervalo 260-4.332 dias], exposição total ao belimumabe 2.294 pacientes-ano, número médio de infusões 115,5 [intervalo 7-155]). A porcentagem de pacientes com EAs a cada ano permaneceu estável ou diminuiu. Os EAs mais frequentes ($\geq 15,0$ por 100 pacientes-ano) foram artralgia (29,3 por 100 pacientes-ano), infecção do trato respiratório superior (29,0 por 100 pacientes-ano), sinusite (16,9 por 100 pacientes-ano), infecção do trato urinário (16,2 por 100 pacientes-ano) e cefaléia (15,0 por 100 pacientes-ano). As taxas dos EAs mais frequentes permaneceram estáveis ou diminuíram em geral a partir dos anos 1 a 11 e em diante até o final do estudo. Os EAs graves mais comuns ($\geq 0,5$ eventos por 100 pacientes-ano) foram pneumonia (0,9 por 100 pacientes-ano), osteoartrite (considerado um EA grave devido à necessidade de hospitalização para tratamento cirúrgico eletivo; 0,8 por 100 pacientes-ano), dor torácica não cardíaca (0,7 por 100 pacientes-ano), pirexia (0,6 por 100 pacientes-ano), celulite, doença pulmonar obstrutiva crônica, dor abdominal, gastroenterite viral e vômitos (cada 0,5 por 100 pacientes-ano).

Quarenta e quatro pacientes (14,9%) descontinuaram o tratamento com belimumabe ou se retiraram do estudo por causa de um EA. A taxa de infecções e infestações graves permaneceu estável do ano 1 (3,7 por 100 pacientes-ano) até o ano 11 (6,7 por 100 pacientes-ano).

Os níveis séricos normais de IgG foram mantidos na maioria dos pacientes durante o estudo, e a taxa de infecções permaneceu estável. A porcentagem de pacientes que atingiram uma resposta SRI aumentou de 32,8% (ano 1) para 75,6% daqueles que permaneceram em tratamento no ano 12. A dose de glicocorticoide foi reduzida em pacientes que estavam recebendo $> 7,5$ mg/dia no início do estudo. Este estudo é o mais longo até o momento para avaliar o tratamento com belimumabe em pacientes com LES em ensaios clínicos. O belimumabe foi bem tolerado sem novas preocupações de segurança e a eficácia foi mantida em pacientes que continuaram o estudo.

Análises de subgrupo e subanálises

van Vollenhoven *et al.*, 2018 (85), realizaram uma análise *post-hoc* do ECR BLISS-SC (64) com o objetivo de investigar a relações entre a resposta SRI e parâmetros clínico/laboratoriais dos pacientes com LES.

Variações a partir do *baseline* até a semana 52 em parâmetros clínicos e laboratoriais foram comparados entre respondedores e não respondedores ao SRI, independentemente do tratamento recebido.

Os respondedores de SRI (n=475) tiveram resultados significativamente melhores (p-valor<0,0001) em comparação com não respondedores (n=358), incluindo (por definição) maiores proporções de pacientes que atingiram ≥ 4 pontos no SELENA-SLEDAI (100,0% *versus* 2,0%), sem piora no BILAG (nenhum novo BILAG A ou ≤ 1 novo BILAG B; 100,0% *versus* 50,3%) e não piora no PGA (100,0% *versus* 49,7%). Entre os pacientes recebendo $>7,5$ mg/dia de corticosteroides no *baseline*, significativamente mais respondedores de SRI tiveram reduções na dose de prednisona para $\leq 7,5$ mg/dia do que os não respondedores. Respondedores SRI relataram menores taxas de *flares* e melhoras na marcadores sorológicos e no escore FACIT-F do que os não respondedores.

A resposta SRI está associada a melhoras nas medidas clínicas e laboratoriais, fortalecendo seu valor como um desfecho primário clinicamente significativo em ensaios clínicos.

Tanaka *et al.*, 2019 (86), conduziram um estudo de subgrupo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do belimumabe IV mais a terapia padrão no subgrupo de pacientes japoneses incluídos no ECR BEL113750. (50)

Dos 707 pacientes randomizados no ensaio BEL113750, 60 foram incluídos em centros de estudo no Japão (belimumabe, n=39; placebo, n=21). Nesta coorte, mais pacientes atingiram a resposta do SRI-4 na semana 52 no grupo belimumabe em comparação com placebo (46,2% [n=18/39] *versus* 25,0% [n=5/20]; OR: 2,57 [IC 95%: 0,78 a 8,47]; p-valor=0,1204). Menos pacientes que receberam belimumabe vivenciaram um *flare* grave até a semana 52, com um tempo médio maior para o *flare* em comparação com placebo. Mais pacientes com dose inicial de prednisona $>7,5$ mg/dia recebendo belimumabe tiveram uma redução da dose de $\geq 25\%$ a partir do *baseline* para $\leq 7,5$ mg/dia durante as semanas 40 a 52, em comparação com placebo. Além de nenhum novo desfecho de segurança ter sido identificado na coorte japonesa.

Em conclusão, em pacientes japoneses com LES, o belimumabe melhorou a atividade da doença, com resultados de eficácia e segurança semelhantes e consistentes com os principais estudos de fase III, sugerindo que o belimumabe é uma opção de tratamento potencial nessa população.

Tanaka *et al.*, 2020 (87), avaliaram através de um estudo de subgrupo os efeitos do belimumabe na atividade da doença em vários domínios de órgãos em pacientes japoneses do ECR BEL113750. (50) Os pacientes foram avaliados para SELENA-SLEDAI e BILAG entre o *baseline* e a semana 52.

Como descrito previamente, 60 pacientes foram incluídos na coorte japonesa. A melhora foi observada em uma proporção maior de pacientes com belimumabe, em comparação com placebo, na maioria dos domínios SELENA-SLEDAI e BILAG (significativo para o domínio mucocutâneo). A piora ocorreu nos sistemas hematológico e renal SELENA-SLEDAI (<7% em ambos os tratamentos) e em vários sistemas BILAG: <11% (placebo) e <8% (belimumabe), embora o pequeno tamanho da amostra deva ser observado.

Sendo assim, melhoras nos sistemas de órgãos foram observadas em mais pacientes japoneses tratados com belimumabe que em tratados com placebo, fornecendo mais evidências que apoiam o uso de belimumabe em pacientes japoneses com LES.

Tanaka *et al.*, 2021 (88), conduziram um estudo de subgrupo cujo objetivo foi avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia a longo prazo do belimumabe em pacientes japoneses com LES.

Esta análise de subgrupo de pacientes japoneses incluiu aqueles que completaram os estudos BEL113750 (50), BLISS-SC (64), e que também foram inscritos em um estudo de extensão aberto, o BEL114333 (84). Os pacientes elegíveis receberam belimumabe IV 10 mg/kg a cada 28 dias por <7 anos. Os desfechos primários foram segurança e tolerabilidade. Os desfechos secundários incluíram a taxa de resposta SRI-4, componentes do SRI-4, *flares* graves do LES, uso de corticosteroides/outras tratamentos relacionados ao LES.

Dos 71 pacientes japoneses incluídos, 69,0% completaram o estudo. No geral, 98,6% dos pacientes vivenciaram EAs e 32,4% tiveram EAs graves. A proporção de respondedores SRI-4 aumentou progressivamente (primeiro ano, semana 24: 40,9% [n=27/66]; sétimo ano, semana 48: 84,6% [n=11/13]), assim como a proporção de respondedores SELENA-SLEDAI. A proporção de pacientes sem piora no PGA (91,2% a 100,0%) e sem lesão de novo órgão (92,6% a 100,0%) permaneceu estável ao longo do tempo. Os *flares* graves do LES foram vivenciados por 11,3%

(n=8/71) dos pacientes. O uso de corticosteroides e imunossupressores diminuiu ao longo do tempo.

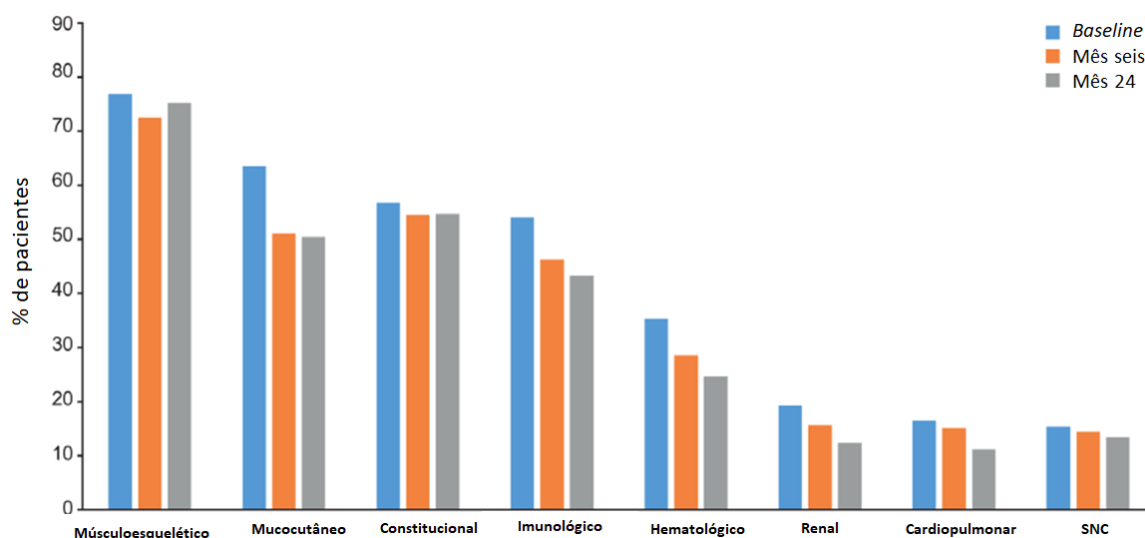
Dessa forma, observou-se que o perfil de segurança foi favorável e as respostas ao tratamento com belimumabe foram mantidos por \leq sete anos em pacientes japoneses com LES.

Estudos observacionais

Dentre os estudos observacionais incluídos, destaca-se o conjunto de artigos dos estudos OBSERVE. Seis artigos reportaram os dados do estudo OBSERVE nos países Estados Unidos, Alemanha, Argentina, Suíça e Canadá (89,91,95,97,99) além de uma análise agrupada desses estudos (98). Os estudos OBSERVE são estudos observacionais retrospectivos, conduzidos em seis países (Alemanha, Argentina, Estados Unidos, Espanha, Canadá e Suíça). Cada país acompanhou os pacientes por um tempo pré-definido, sendo de seis meses no Canadá, Alemanha, Espanha e Suíça e até 24 meses na Argentina e nos Estados Unidos. Nesses estudos foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos), com diagnóstico de LES, para os quais havia sido prescrito belimumabe associado à terapia padrão como parte do tratamento para a doença e que estavam em uso de belimumabe por ≥ 6 meses antes do estudo (Alemanha, Argentina, Espanha e Suíça) ou que receberam ≥ 8 infusões de belimumabe durante ≥ 6 meses antes da inclusão (Canadá e Estados Unidos) e para os quais o motivo de início do uso desse fármaco foi identificado.

Collins *et al.*, 2016 (89), reportaram os dados do estudo OBSERVE dos Estados Unidos (Tabela 29). Na população ITT, composta por 501 pacientes, 48,7% dos pacientes apresentaram melhora de $\geq 50\%$ na resposta clínica entre o *baseline* e o sexto mês. A proporção de pacientes com doença moderada/grave foi reduzida ao longo do tempo, chegando a 33,1%/1,9% em 24 meses. Além disso, a proporção de pacientes recebendo corticosteroide passou de 77,0% recebendo dose média de 19,9 mg/dia no *baseline* para 50,9% recebendo 6,1 mg/dia em 24 meses. Não foram apresentados dados numéricos para as manifestações clínicas, entretanto, a Figura 9 sinaliza que a incidência de manifestações clínicas moderadas a graves apresentou redução com o uso de belimumabe em todos os órgãos a partir do *baseline* até o mês 24. De 251 pacientes com melhora $\geq 20\%$ da doença entre os meses zero e seis, 99,2% não reportaram *flares* nos meses 12, 18 e 24. Dos 134 pacientes com melhora $\geq 50\%$ da doença entre os meses zero e seis, 99,3% não reportaram *flares* nos meses 12, 18 e 24.

Figura 9. Manifestações clínica reportadas por ≥5% da população ITT.



Fonte: Collins, 2016. (89) ITT: em intenção de tratar; SNC: sistema nervoso central.

Schwarting *et al.*, 2016 (91) reportaram os resultados do OBSERVE na Alemanha, e observaram que 78% e 42% dos pacientes apresentaram resposta clínica de ≥20% e ≥50% de melhora, respectivamente, após seis meses de uso de belimumabe. Além disso, também se observou melhora nas principais manifestações clínicas, nos escores de atividade da doença e na dose de corticosteroides (Tabela 29).

Tuoma *et al.*, 2017 (95), reportaram os dados do OBSERVE no Canadá e identificaram que em seis meses após início do uso de belimumabe, 11,4% dos pacientes descontinuaram os corticosteroides e 59,1% reduziram a dose dessa terapia. Ainda, melhoras na resposta clínica de ≥20%, ≥50% e ≥80% foram observadas em 80,8%, 57,7% e 17,3% dos pacientes, respectivamente (Tabela 29).

Já von Kempis *et al.*, 2019 (97), apresentaram os dados do estudo OBSERVE Suíça. Nesse estudo, as proporções de pacientes com melhora ≥20%, ≥50% e ≥80% após o uso de belimumabe por seis meses foram de 58%, 23% e 11%, respectivamente. Além disso, a atividade da doença também apresentou redução nesse período, assim como a dose de corticosteroides. Destaca-se que foi reportada melhora nas principais manifestações clínicas da doença, como artrite, fadiga, e rash e sorológicas como baixo complemento e níveis de anticorpo anti-dsDNA (Tabela 29).

Babini *et al.*, 2020 (99), reportaram os resultados do estudo OBSERVE Argentina (Tabela 29) e também identificaram melhora na resposta em 95%, 94%, 97% e 100% dos pacientes em seis,

12, 18 e 24 meses, respectivamente. Ainda, a média do escore de atividade e da dose de corticosteroides também foi significativamente menor em todos os intervalos após início do uso de belimumabe. Destaca-se que o número médio de *flares* foi significativamente menor após o uso de belimumabe, sendo de 1,05 (DP: 0,70) no *baseline* e de 0,21 (DP: 0,40), 0,09 (DP: 0,32), 0,22 (DP: 0,52) em seis, 12, 18 e 24 meses, respectivamente (p-valor<0,001).

Por fim, Collins *et al.*, 2020 (98), reportaram os resultados agrupados dos estudos OBSERVE nos seis países em que tal estudo foi conduzido. Os autores observaram que 48,1% dos pacientes apresentaram melhora $\geq 50\%$ na resposta clínica com o uso de belimumabe por seis meses, com 13% dos pacientes atingindo um estado clínico próximo a normalidade ao alcançar $\geq 80\%$ de melhora clínica. Ainda, a maioria dos pacientes conseguiu reduzir uso ou descontinuar os corticosteroides, além de reduzirem a média do escore de atividade (Tabela 29).

Tabela 29. Desfechos dos estudos OBSErve.

Desfechos	Collins, 2016 (89)	Schwartz, 2016 (91)	Touma, 2017 (95)	von Kempis, 2019 (97)	Babini, 2020 (99)	Collins, 2020 (98)
Resposta clínica	<p>Em seis meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 88,4% • Melhora ≥50%: 48,7% <p>Entre 18 e 24 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 54,9% • Melhora ≥50%: 32,1% 	<p>Em seis meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 78% • Melhora ≥50%: 42% 	<p>Em seis meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piora: 0% • Sem melhora: 1,9% • Melhora <20%: 17,3% • Melhora ≥20%: 80,8% • Melhora ≥50%: 57,7% • Melhora ≥80%: 17,3% 	<p>Em seis meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Melhora <20%: 25% • Melhora ≥20%: 58% • Melhora ≥50%: 23% • Melhora ≥80%: 11% 	<p>Em seis meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sem melhora: 5% • Melhora <20%: 7% • Melhora ≥20%: 88% • Melhora ≥50%: 67% • Melhora ≥80%: 26% <p>Em 12 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sem melhora: 4% • Melhora <20%: 5% • Melhora ≥20%: 89% • Melhora ≥50%: 77% • Melhora ≥80%: 53% <p>Em 18 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sem melhora: 2% • Melhora <20%: 0% • Melhora ≥20%: 97% • Melhora ≥50%: 95% • Melhora ≥80%: 66% <p>Em 24 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sem melhora: 0% • Melhora <20%: 0% • Melhora ≥20%: 100% • Melhora ≥50%: 90% • Melhora ≥80%: 80% 	<p>Em seis meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piora: 1,2% • Sem melhora: 3,5% • Melhora <20%: 12,5% • Melhora ≥20%: 82,8% • Melhora ≥50%: 48,1% • Melhora ≥80%: 12,9%
Gravidade da doença	Baseline	-	-	-	-	-

Desfechos	Collins, 2016 (89)	Schwarting, 2016 (91)	Touma, 2017 (95)	von Kempis, 2019 (97)	Babini, 2020 (99)	Collins, 2020 (98)
	<ul style="list-style-type: none"> Doença moderada: 77,6% Doença grave: 20,2% <p>Em seis meses</p> <ul style="list-style-type: none"> Doença moderada: 47,7% Doença grave: 2,4% <p>Em 24 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> Doença moderada: 33,1% Doença grave: 1,9% 					
Atividade da doença	SELENA-SLEDAI - média <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 12,4 Seis meses: 5,9 12 meses: 5,2 18 meses: 5,3 24 meses: 5,3 	Variação média a partir do baseline até o mês seis (DP) <ul style="list-style-type: none"> SLEDAI/SELENA-SLEDAI: -4,9 (4,94) ECLAM: -1,0 (1,40) PhGA: -24,8 (18,55) PtGA: -50,0 (25,63) BILAG: 0,0 (4,53) 	Em seis meses: <ul style="list-style-type: none"> Melhora da média do escore PhGA de: 18,4 Melhora da média do escore SLEDAI-2K de: 2,6 Melhora da média do escore PtGA de: 0,5 	SELENA-SLEDAI – média (DP) <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 8,0 (5,0) Seis meses: 3,6 (3,0) 	SELENA-SLEDAI – média (DP) <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 11,21 (6,07) Seis meses: 4,76 (4,16); p-valor <i>versus baseline</i> <0,001 12 meses: 3,77 (4,41); p-valor <i>versus baseline</i> <0,001 18 meses: 3,86 (3,38); p-valor <i>versus baseline</i> <0,001 24 meses: 2,17 (2,18); p-valor <i>versus baseline</i> <0,001 	Variação média a partir do baseline até o mês seis (DP) <ul style="list-style-type: none"> SLEDAI/SELENA-SLEDAI: -5,7 (4,5)
Manifestações clínicas	-	Artrite (n=66) <ul style="list-style-type: none"> Melhora ≥20%: 77,1% Melhora ≥50%: 56,1% Melhora ≥80%: 25,6% 	Artrite (n=36) <ul style="list-style-type: none"> Melhora ≥20%: 88,9% Melhora ≥50%: 69,4% Melhora ≥80%: 36,1% 	Artrite (n=26) <ul style="list-style-type: none"> Melhora ≥20%: 65% Melhora ≥50%: 38% 	Artrite em seis meses <ul style="list-style-type: none"> Melhora ≥80%: 48% Melhora ≥50 a 79%: 29% Melhora 20 a 49%: 15% 	Músculoesquelética (n=598) <ul style="list-style-type: none"> Melhora ≥50%: 51,8%

Desfechos	Collins, 2016 (89)	Schwartzing, 2016 (91)	Touma, 2017 (95)	von Kempis, 2019 (97)	Babini, 2020 (99)	Collins, 2020 (98)
		Aumento dos níveis de anticorpo anti-dsDNA (n=52) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 50,0% • Melhora ≥50%: 21,1% • Melhora ≥80%: 9,6% 	Rash (n=24) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 62,5% • Melhora ≥50%: 50,0% • Melhora ≥80%: 25,0% 	Fadiga (n=19) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 42% • Melhora ≥50%: 16% 	<ul style="list-style-type: none"> • Melhora <20%: 6% • Sem melhora: 2% • Piora: 0% 	<ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥80%:
	Baixo complemento (n=44) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 34,1% • Melhora ≥50%: 22,7% • Melhora ≥80%: 9,1% 		Fadiga (n=15) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 80,0% • Melhora ≥50%: 26,7% • Melhora ≥80%: 0% 	Rash (n=16) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 56% • Melhora ≥50%: 38% 	Artrite em 12 meses <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥80%: 69% • Melhora ≥50 a 79%: 20% • Melhora 20 a 49%: 6% • Melhora <20%: 4% • Sem melhora: 0% • Piora: 0% 	Mucocutânea (n=490) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥50%: 54,7%
	Fadiga (n=40) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 65,0% • Melhora ≥50%: 25,0% • Melhora ≥80%: 15,0% 		Baixo complemento (n=14) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 50,0% • Melhora ≥50%: 42,9% • Melhora ≥80%: 21,4% 	Níveis de anticorpo anti-dsDNA (n=25) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 40% • Melhora ≥50%: 16% 	Artrite em 18 meses <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥80%: 92% • Melhora ≥50 a 79%: 0% • Melhora 20 a 49%: 0% • Melhora <20%: 0% • Sem melhora: 4% • Piora: 0% 	Músculoesquelética (n=127) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥50%: 55,1%
	Rash (n=39) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 61,5% • Melhora ≥50%: 51,3% • Melhora ≥80%: 30,7% 		Alopecia (n=11) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 63,6% • Melhora ≥50%: 54,5% • Melhora ≥80%: 9,1% 	Baixo complemento (n=17) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 18% • Melhora ≥50%: 12% 	Artrite em 24 meses <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥80%: 81% • Melhora ≥50 a 79%: 14% • Melhora 20 a 49%: 0% • Melhora <20%: 5% • Sem melhora: 0% • Piora: 0% 	
	Alopecia (n=22) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 59,1% • Melhora ≥50%: 45,4% • Melhora ≥80%: 31,8% 		Aumento dos níveis de anticorpo anti-dsDNA (n=11) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 45,5% • Melhora ≥50%: 9,1% • Melhora ≥80%: 0% 			
			Incapacidade de reduzir corticosteroides (n=10) <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥20%: 90,0% • Melhora ≥50%: 40,0% • Melhora ≥80%: 30,0% 		Rash em seis meses <ul style="list-style-type: none"> • Melhora ≥80%: 46% • Melhora ≥50 a 79%: 13% • Melhora 20 a 49%: 27% • Melhora <20%: 8% • Sem melhora: 4% 	

Desfechos	Collins, 2016 (89)	Schwartzing, 2016 (91)	Touma, 2017 (95)	von Kempis, 2019 (97)	Babini, 2020 (99)	Collins, 2020 (98)
			<p>Úlceras em mucosas (n=9)</p> <ul style="list-style-type: none"> Melhora ≥20%: 77,8% Melhora ≥50%: 66,7% Melhora ≥80%: 55,6% <p>Proteinúria (n=7)</p> <ul style="list-style-type: none"> Melhora ≥20%: 28,6% Melhora ≥50%: 14,3% Melhora ≥80%: 0% <p>Leucopenia (n=7)</p> <ul style="list-style-type: none"> Melhora ≥20%: 14,3% Melhora ≥50%: 14,3% Melhora ≥80%: 0% 		<ul style="list-style-type: none"> Piora: 2% <p>Rash em 12 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> Melhora ≥80%: 63% Melhora ≥50 a 79%: 17% Melhora 20 a 49%: 7% Melhora <20%: 11% Sem melhora: 2% Piora: 0% <p>Rash em 18 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> Melhora ≥80%: 50% Melhora ≥50 a 79%: 41% Melhora 20 a 49%: 9% Melhora <20%: 0% Sem melhora: 0% Piora: 0% <p>Rash em 24 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> Melhora ≥80%: 78% Melhora ≥50 a 79%: 22% Melhora 20 a 49%: 0% Melhora <20%: 5% Sem melhora: 0% Piora: 0% 	
Uso de corticosteroides	% de pacientes com prescrição	% de pacientes em uso de corticosteroides orais	Em seis meses, dos 44 pacientes que recebiam corticosteroides no <i>baseline</i>	Em seis meses, dos 53 pacientes que recebiam corticosteroides no <i>baseline</i>	Dose média (DP) – mg/dias	Em seis meses, dos 663 pacientes que recebiam corticosteroides no <i>baseline</i>
	<ul style="list-style-type: none"> Baseline: 77,0% Seis meses: 70,1% 12 meses: 55,1% 18 meses: 51,9% 24 meses: 50,9% 	<ul style="list-style-type: none"> Seis meses antes do início de belimumabe: 89% Baseline: 84% Seis meses de belimumabe: 92% 	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuaram: 11,4% Reduziram a dose: 59,1% Sem alterações: 22,7% 	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuaram: 5% Iniciaram o uso: 2% Reduziram a dose: 67% 	<ul style="list-style-type: none"> Baseline: 11,59 (11,90) Seis meses: 6,45 (5,19); p-valor <i>versus baseline</i> <0,001 12 meses: 5,19 (5,99); p-valor <i>versus baseline</i> <0,001 	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuaram: 7,55%

Desfechos	Collins, 2016 (89)	Schwartzing, 2016 (91)	Touma, 2017 (95)	von Kempis, 2019 (97)	Babini, 2020 (99)	Collins, 2020 (98)
	Dose média – mg/dias <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i>: 19,9 • Seis meses: 8,4 • 12 meses: 6,3 • 18 meses: 6,5 • 24 meses: 6,1 	% de pacientes em uso de corticosteroides IV <ul style="list-style-type: none"> • Seis meses antes do início de belimumabe: 2% • <i>Baseline</i>: 1% • Seis meses de belimumabe: 0% Dose média – mg/dias <ul style="list-style-type: none"> • Seis meses antes do início de belimumabe: 11,7 • <i>Baseline</i>: 13,7 • Seis meses de belimumabe: 7,6 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentaram a dose: 6,8% Variação média da dose (DP) em seis meses: -5,8 (8,9)	<ul style="list-style-type: none"> • Sem alterações na dose: 21% • Aumentaram a dose: 5% Dose média – mg/dias <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i>: 11,6 • Seis meses de belimumabe: 5,9 	<ul style="list-style-type: none"> • 18 meses: 5,17 (3,31); p-valor <i>versus baseline</i> <0,001 • 24 meses: 4,78 (3,63); p-valor <i>versus baseline</i> <0,001 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduziram a dose: 70,6% • Sem alterações na dose: 18,7% • Aumentaram a dose: 3,2% • Variação média da dose a partir do <i>baseline</i> até o mês seis (DP) - mg/dia: -8,5 (10,7)
Segurança	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • 12 pacientes reportaram 17 EAs • EAs mais frequentes: sinusite (n=3), diarreia (n=1) e cefaleia (n=2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dois EAs graves foram reportados: um câncer de mama (avaliado como possivelmente relacionado o uso de belimumabe) e um câncer de próstata (avaliado como não relacionado ao belimumabe) 	-	-

Fonte: elaboração própria. ECLAM: *European consensus lupus activity measurement index*; BILAG: *British Isles lupus assessment group index*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus disease activity index*; SELENA: *"Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment" modification of SLEDAI*; PhGA: *Physician Global Assessment Scale*; PtGA: *Patient Global Assessment Scale*; EA: evento adverso; DP: desvio padrão; IV: intravenoso.

Além do conjunto de artigos que reportaram os dados do estudo OBSERVE, outros artigos também reportaram dados de estudos observacionais relacionados à belimumabe e serão brevemente descritos abaixo. (90,92–94,96,100–108)

Em estudo observacional prospectivo publicado por Scheinberg *et al.*, 2016 (90), pacientes brasileiros com LES apresentaram melhora clinicamente significativa da atividade da doença após um ano de tratamento com belimumabe, com uma redução da média de 12 para 2,5 pontos do escore SLEDAI. Também foi observado redução significativa do uso de corticosteroides, além de redução de anticorpo anti-dsDNA e aumento de C4, ambos significativos, em relação ao *baseline*. Em termos de segurança, os EAs mais frequentes observados com o uso de belimumabe (náusea, diarreia e febre) não foram observados nesses pacientes.

Em estudo publicado por Iaccarino *et al.*, 2017 (92), foram usados parâmetros clínicos e sorológicos para avaliar a atividade da doença. Desses parâmetros, SLEDAI-2K, dose de prednisona, DAS-28 e *Cutaneous Lupus Erythematosus Area and Severity* (CLASI) indicaram redução significativa da atividade da doença em 24 meses em relação ao *baseline*. Ainda, também foi reportada uma redução significativa na taxa de *flare* entre os períodos de 12 e 24 meses antes e depois do uso de belimumabe. Quando a segurança foi avaliada, concluiu-se que belimumabe foi bem tolerado.

Parodis *et al.*, 2017 (93) avaliaram o impacto clínico do uso de belimumabe nas manifestações clínicas e articulares do LES. Assim, com o uso de belimumabe, os pacientes apresentaram uma redução significativa dos escores soma dos descritores mucocutâneos do *Systemic Lupus Erythematosus disease activity index* (mcSLEDAI-2K) e CLASI, indicando redução da atividade da doença nos meses seis e 12. Um resultado similar foi observado para a contagem de articulações sensíveis e edemaciadas segundo o DAS-28 no mesmo intervalo.

Já Sthoeger *et al.*, 2017 (94), avaliaram o uso de belimumabe em 36 pacientes com LES ativo por um ano, e concluíram que essa terapia levou à resposta clínica completa em 69,5% dos pacientes e resposta parcial em 16,6%. Além disso, após um ano, houve resposta sorológica, com redução significativa da proporção de pacientes com anticorpos anti-dsDNA positivo e baixo complemento, e redução significativa no uso de corticosteroides.

Em outro estudo de Iaccarino *et al.*, 2018 (96), com uma amostra de 188 pacientes, a proporção de pacientes que alcançou resposta, segundo do SRI-4, foi de 77,0% no mês 12 e de 68,7% em 24 meses. Nesta análise também foram usados parâmetros clínicos e sorológicos para avaliar a

atividade da doença. Dentre tais parâmetros, SLEDAI-2K, DAS28, escore CLASI, proteinúria e complemento indicaram redução significativa da atividade da doença após 24 meses de uso de belimumabe. Destaca-se que a frequência de *flares* também foi significativamente menor em até 24 meses e que belimumabe foi considerado seguro, com baixa frequência de EAs graves. O desfecho *drug survival* também foi avaliado, sendo de 86,9% em seis meses, 76,9% em 12 meses, 69,4% em 18 meses, 67,4% em 24 meses e de 61,9% em 30 meses.

Fernandes *et al.*, 2020 (100), avaliaram uma amostra de pacientes portugueses e identificaram que em 6, 12 e 24 meses, 51,9%, 60,0% e 91,7% dos pacientes em uso de belimumabe, respectivamente, alcançaram resposta segundo o SRI. Ainda, a atividade da doença, a dose de corticosteroide e a média de anticorpo anti-dsDNA também apresentaram redução significativa frente ao *baseline* em relação aos meses 6, 12 e 24. Apenas cinco pacientes apresentaram EAs.

Gatto *et al.*, 2020 (101), a partir de um estudo de coorte multicêntrico italiano, avaliaram 466 pacientes com LES e identificaram que a proporção de pacientes com resposta SRI-4 variou de 49,2% a 66,7% entre os 6 e 48 meses (média de acompanhamento de 18 meses). Os parâmetros clínicos e sorológicos foram utilizados para avaliar a atividade da doença e observou-se que o escore SLEDAI-2K, a fadiga, os níveis de anti-dsDNA, os escores DAS-28 e CLASI, os níveis de proteinúria e a dose diária de prednisona apresentaram reduções significativas após 48 meses de uso de belimumabe. Já os níveis de C3 e C4 aumentaram significativamente. O conjunto dos resultados desses parâmetros indica redução da atividade da doença. Além disso a terapia com belimumabe foi bem tolerada, com poucos EAs, principalmente reações infusionais e infecções leves.

O estudo de Altabás-González *et al.*, 2025 (106) avaliou a eficácia do belimumabe em uma grande coorte multicêntrica de 324 pacientes com LES na Espanha. Os resultados destacaram a eficácia do tratamento com belimumabe ao longo de um ano na diminuição da atividade da doença em grande parte dos pacientes, com uma redução significativa do número médio de *flares* além de uma redução na dose média de prednisona ao longo do tempo, com 24% dos pacientes descontinuando o uso de glicocorticóides.

Zhao *et al.*, 2025 (107) avaliaram a eficácia do tratamento com belimumabe de 123 pacientes com lúpus a partir de uma coorte prospectiva na China, e evidenciaram a diminuição das exacerbações e uma redução no uso de medicamentos imunossupressores, com significativa melhora na qualidade de vida, com efeitos adversos geralmente leves e bem tolerados. Os

autores observaram uma redução significativa na medida de ingestão diária de prednisona de 17,50 mg na linha de base para 7,50 mg em 12 meses.

Lila *et al.*, 2025 (108), a partir do estudo observacional OBSERVE conduzido na Rússia envolvendo 59 pacientes com LES ativo acompanhado por 12 meses, mostraram a eficácia no uso do belimumabe intravenoso na redução da atividade da doença, com melhorias significativas nos parâmetros clínicos e laboratoriais, com poucos eventos adversos graves. Entre os 53 pacientes que completaram ≥ 6 meses de terapia, 60,4% tiveram uma melhora clínica geral de $\geq 50\%$. Observou-se efeitos positivos na diminuição da dose média de glicocorticoide de 12,2 mg/dia para 8,6 mg/dia assim como na alteração na pontuação média total no índice SELENA-SLEDAI de 9,4 para 3,7 em 6 meses pós-início do uso de belimumabe.

Worley *et al.*, 2023 (102), mediante um estudo de coorte retrospectivo baseado no banco de dados do *Patient-Important Outcomes Data Repository* (PIONEER)-Rheumatology, contendo dados médicos eletrônicos em 22 estados americanos, mostraram que o uso de belimumabe foi associado a uma redução significativa na dose de esteróides em pacientes com LES que iniciaram o uso de belimumabe entre janeiro de 2012 e junho de 2021, sem aumento na atividade da doença. Cerca de 22% reduziram o uso de corticoide oral entre os 342 pacientes que persistiram o tratamento com belimumabe por 180 dias após seu início e que estavam recebendo corticoide oral por pelo menos 180 dias anteriores à esse período.

Sun *et al.*, 2023 (103) avaliaram a eficácia e segurança do belimumabe em 224 pacientes chineses com LES em um estudo observacional multicêntrico. Os autores evidenciaram que o uso de belimumabe reduziu significativamente a atividade da doença medida pelo índice SLEDAI e a necessidade de corticosteróides, mostrando boa resposta clínica, especialmente em casos graves de LES, com 54,8% dos pacientes atingido o LLDAS e 28,6% atingindo a remissão.

Prete *et al.*, 2023 (104) investigaram o impacto na qualidade de vida de 46 pacientes com LES medida pela versão italiana dos questionários SLEQOL e do SF-36 antes e depois de 6 meses de terapia com belimumabe. Tais dados revelaram uma diminuição em todos os seis domínios do SLEQOL e um aumento em todos os oito domínios do SF-36, implicando em uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes, além de uma redução na dose mediana de prednisona para 0 mg/dia.

Nikoloudaki *et al.*, 2022 (105) investigaram as trajetórias de resposta clínica e a persistência do tratamento com belimumabe em 188 pacientes ativos com LES. Os autores evidenciaram uma

redução significativa na atividade da doença, monitorada pelo índice LLDAS de 36,2%, 36,7% e 33,5% no período de 6, 12 e 24 meses, respectivamente, assim como a remissão da doença pelo índice DORIS-remissão em 17,8% ao final de 24 meses. Os autores concluíram que belimumabe foi eficaz no controle da atividade do LES, com boa persistência do tratamento e perfil de segurança favorável.

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas (AMSTAR-2).

	Kandala, 2013 (44)		Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes da PICO?	(x) Sim () Não	Para Sim (X) População (X) Intervenção (x) Grupo comparador (X) Desfecho Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento	(X) Sim () Não	Para Sim (X) População (X) Intervenção (X) Grupo comparador (X) Desfecho Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento	(x) Sim () Não	Para Sim (X) População (X) Intervenção (x) Grupo comparador (X) Desfecho Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento	(x) Sim () Não	Para Sim (X) População (X) Intervenção (x) Grupo comparador (X) Desfecho Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo?	() Sim () Sim parcial (X) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? () Pergunta de pesquisa da revisão () Estratégia de busca	() Sim (X) Sim parcial () Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? (X) Pergunta de pesquisa da revisão (X) Estratégia de busca	() Sim (X) Sim parcial () Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? (X) Pergunta de pesquisa da revisão (X) Estratégia de busca	() Sim () Sim parcial (X) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? () Pergunta de pesquisa da revisão

Kandala, 2013 (44)			Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
		<input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo		<input checked="" type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input checked="" type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input checked="" type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo		<input checked="" type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo		<input type="checkbox"/> Estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo
3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia

Kandala, 2013 (44)			Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
		<p>que incluía TODOS os seguintes?</p> <p><input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão</p> <p><input type="checkbox"/> Estratégia de busca</p> <p><input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés</p> <p>Para sim?</p> <p>Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:</p> <p><input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e</p> <p><input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade</p> <p><input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo</p>		<p><input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados</p> <p><input type="checkbox"/> ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados</p>		<p>que incluía TODOS os seguintes?</p> <p><input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão</p> <p><input type="checkbox"/> Estratégia de busca</p> <p><input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés</p> <p>Para sim?</p> <p>Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:</p> <p><input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e</p> <p><input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade</p> <p><input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo</p>		<p>que incluía TODOS os seguintes?</p> <p><input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão</p> <p><input type="checkbox"/> Estratégia de busca</p> <p><input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés</p> <p>Para sim?</p> <p>Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:</p> <p><input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e</p> <p><input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade</p> <p><input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo</p>

	Kandala, 2013 (44)			Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	() Sim	Para Sim parcial (todos os seguintes):	() Sim	Para Sim parcial (todos os seguintes):	() Sim	Para Sim parcial (todos os seguintes):	() Sim	Para Sim parcial (todos os seguintes):	
	(X) Sim parcial	(X) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)	(X) Sim parcial	(X) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)	(X) Sim parcial	(X) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)	(X) Sim parcial	(X) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)	
	() Não	(X) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca	() Não	(X) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca	() Não	(X) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca	() Não	(X) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca	
		(X) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)		(X) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)		(X) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)		(X) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)	
		Para Sim, deter também (todos os seguintes)?		Para Sim, deter também (todos os seguintes)?		Para Sim, deter também (todos os seguintes)?		Para Sim, deter também (todos os seguintes)?	
		() Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos		(X) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos		() Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos		() Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos	
		(X) Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área		() Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área		(X) Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área		() Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos	
		(X) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta		() Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta		() Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta		(X) Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área	
		(X) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão		(X) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão		(X) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão			

Kandala, 2013 (44)		Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
							() Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta (X) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	(X) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (X) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	() Sim (X) Não	Se sim, um dos seguintes: () pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(X) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (X) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	Se sim, um dos seguintes: (X) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
6- Os autores da revisão realizaram a extração de	(X) Sim	Se sim, um dos seguintes:	() Sim	Se sim, um dos seguintes:	(X) Sim	Se sim, um dos seguintes:	Se sim, um dos seguintes:

	Kandala, 2013 (44)		Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
dados em duplicata?	() Não	(X) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(X) Não	() Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	() Não	(X) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	() Não	(X) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*	() Sim () Sim parcial (X) Não	Para Sim parcial: () Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de	() Sim () Sim parcial (X) Não	Para Sim parcial: () Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de	() Sim () Sim parcial (X) Não	Para Sim parcial: () Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de	() Sim () Sim parcial (X) Não	Para Sim parcial: () Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também:

Kandala, 2013 (44)			Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
		cada estudo potencialmente relevante		cada estudo potencialmente relevante		cada estudo potencialmente relevante		() Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante
8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?	() Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):	() Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):	() Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):	() Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):
	(X) Sim parcial	(X) Descreveram população	(X) Sim parcial	(X) Descreveram população	() Sim parcial	() Descreveram população	(X) Sim parcial	(X) Descreveram população
	() Não	(X) Descreveram intervenções	() Não	(X) Descreveram intervenções	(x) Não	() Descreveram intervenções	() Não	(X) Descreveram intervenções
		(X) Descreveram comparadores		() Descreveram comparadores		() Descreveram comparadores		(X) Descreveram comparadores
		() Descreveram desfechos		() Descreveram desfechos		() Descreveram desfechos		() Descreveram desfechos
		(X) Descreveram os desenhos de estudos		(X) Descreveram os desenhos de estudos		() Descreveram os desenhos de estudos		(X) Descreveram os desenhos de estudos
		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:
		(X) Descreveram população em detalhes		(X) Descreveram população em detalhes		() Descreveram população em detalhes		() Descreveram população em detalhes
		() Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)		() Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)		() Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)		(X) Descreveram intervenções em detalhes

Kandala, 2013 (44)			Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
		<input type="checkbox"/> Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input type="checkbox"/> Descreveram o cenário do estudo <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento		<input type="checkbox"/> Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input type="checkbox"/> Descreveram o cenário do estudo <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento		<input type="checkbox"/> Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input type="checkbox"/> Descreveram o cenário do estudo <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento		(incluindo doses onde relevante) <input type="checkbox"/> Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input type="checkbox"/> Descreveram o cenário do estudo <input checked="" type="checkbox"/> Tempo de seguimento
9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	ECR <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaio clínico não-randomizados <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input type="checkbox"/> Não	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: <input checked="" type="checkbox"/> Alocação não oculta, e <input checked="" type="checkbox"/> Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade) Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi	ECR <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaio clínico não-randomizados <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input type="checkbox"/> Não	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: <input checked="" type="checkbox"/> Alocação não oculta, e <input checked="" type="checkbox"/> Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade) Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi	ECR <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaio clínico não-randomizados <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input type="checkbox"/> Não	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: <input checked="" type="checkbox"/> Alocação não oculta, e <input checked="" type="checkbox"/> Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade) Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi	ECR <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaio clínico não-randomizados <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input type="checkbox"/> Não	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: <input checked="" type="checkbox"/> Alocação não oculta, e <input checked="" type="checkbox"/> Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade) Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi

Kandala, 2013 (44)			Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	<p>verdadeiramente randomizada, e</p> <p>(X) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico</p> <p>Ensaios Clínicos não-randomizados</p> <p>Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:</p> <p>() De confusão, e</p> <p>() De viés de seleção</p> <p>Para Sim, deve ser avaliado também RoB:</p> <p>() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e</p> <p>() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico</p>	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	<p>verdadeiramente randomizada, e</p> <p>(X) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico</p> <p>Ensaios Clínicos não-randomizados</p> <p>Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:</p> <p>() De confusão, e</p> <p>() De viés de seleção</p> <p>Para Sim, deve ser avaliado também RoB:</p> <p>() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e</p> <p>() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico</p>	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	<p>verdadeiramente randomizada, e</p> <p>(X) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico</p> <p>Ensaios Clínicos não-randomizados</p> <p>Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:</p> <p>() De confusão, e</p> <p>() De viés de seleção</p> <p>Para Sim, deve ser avaliado também RoB:</p> <p>() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e</p> <p>() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico</p>	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	<p>Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:</p> <p>(X) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e</p> <p>(X) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico</p> <p>Ensaios Clínicos não-randomizados</p> <p>Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:</p> <p>() De confusão, e</p> <p>() De viés de seleção</p> <p>Para Sim, deve ser avaliado também RoB:</p>

Kandala, 2013 (44)			Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
								<p>() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e</p> <p>() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico</p>
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	<p>() Sim</p> <p>(x) Não</p>	<p>Para Sim:</p> <p>() Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações, mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.</p>	<p>() Sim</p> <p>(x) Não</p>	<p>Para Sim:</p> <p>() Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações, mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.</p>	<p>() Sim</p> <p>(x) Não</p>	<p>Para Sim:</p> <p>() Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações, mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.</p>	<p>() Sim</p> <p>(x) Não</p>	<p>Para Sim:</p> <p>() Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações, mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.</p>
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para	<p>(X) Sim</p> <p>() Não</p>	<p>ECR</p> <p>Para Sim:</p> <p>(X) Os autores justificaram a</p>	<p>(X) Sim</p> <p>() Não</p>	<p>ECR</p> <p>Para Sim:</p> <p>(X) Os autores justificaram a</p>	<p>(X) Sim</p> <p>() Não</p>	<p>ECR</p> <p>Para Sim:</p> <p>(X) Os autores justificaram a</p>	<p>(X) Sim</p> <p>() Não</p>	<p>ECR</p> <p>Para Sim:</p> <p>(X) Os autores justificaram a combinação dos</p>

		Kandala, 2013 (44)		Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
combinação de resultados?*		() Não foi conduzida meta-análise	combinação dos dados na meta-análise (X) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. Ensaio clínico não-randomizado Para Sim: () Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise () E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que	() Não foi conduzida meta-análise	combinação dos dados na meta-análise (X) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. Ensaio clínico não-randomizado Para Sim: () Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise () E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que	() Não foi conduzida meta-análise	combinação dos dados na meta-análise (X) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. Ensaio clínico não-randomizado Para Sim: () Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise () E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que	() Não foi conduzida meta-análise	dados na meta-análise (X) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. Ensaio clínico não-randomizado Para Sim: () Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise () E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do

Kandala, 2013 (44)			Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
		<p>foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis</p> <p>() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.</p>		<p>foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis</p> <p>() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.</p>		<p>foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis</p> <p>() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.</p>		<p>estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.</p> <p>() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis</p> <p>() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.</p>

	Kandala, 2013 (44)		Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	() Sim (X) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.	(X) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: (X) incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.	(X) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: (X) incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.	() Sim (X) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.
13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?*	(X) Sim () Não	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés (X) OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma	() Sim (X) Não	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés () OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma	(X) Sim () Não	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés (X) OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma	(X) Sim () Não	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés (X) OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a

Kandala, 2013 (44)			Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
		discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.		discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.		discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.		revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	(X) Sim () Não	Para Sim: (X) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	() Sim (X) Não	Para Sim: () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	() Sim (X) Não	Para Sim: () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	(X) Sim () Não	Para Sim: (X) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.

	Kandala, 2013 (44)		Wei, 2016 (45)		Shamliyan, 2017 (46)		Yoshijima, 2024 (47)	
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	() Sim (X) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	(X) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: (X) realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	(X) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: (X) realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	() Sim (X) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	(X) Sim () Não	Para SIM: () Os autores relataram não conflitos de interesse OU (X) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	(X) Sim () Não	Para SIM: (X) Os autores relataram não conflitos de interesse OU () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	(X) Sim () Não	Para SIM: (X) Os autores relataram não conflitos de interesse OU () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	(X) Sim () Não	Para SIM: (X) Os autores relataram não conflitos de interesse OU () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.
Avaliação global	Criticamente baixo**		Criticamente baixo**		Baixo***		Criticamente baixo**	

Fonte: Shea *et al.*, 2017. (41) *Domínios críticos. ** Possui algumas fraquezas não críticas e duas falhas críticas.

Para a avaliação dos ECRs foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (40), que, conforme apresentado na Figura 10, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

De forma geral, o risco de viés foi considerado baixo para os ECRs BLISS-52, BLISS-76, BEL113750, BASE e EMBRACE. (48–52,64)

Figura 10. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

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

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (40)

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

	Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1.	Dooley <i>et al</i>	2011	(109)	Fase de estudo
2.	Stohl <i>et al</i>	2012	(67)	População
3.	Clarke <i>et al</i>	2012	(110)	Fase de estudo
4.	Borba <i>et al</i>	2013	(111)	Intervenção
5.	Borba <i>et al</i>	2014	(112)	Fase de estudo
6.	Schwarting <i>et al</i>	2015	(113)	Fase de estudo
7.	Bruce <i>et al</i>	2016	(77)	Fase de estudo
8.	Doria <i>et al</i>	2016	(114)	População
9.	Furie <i>et al</i>	2016	(115)	População
10.	Tian <i>et al</i>	2018	(116)	Fase de estudo
11.	Oon <i>et al</i>	2018	(117)	População
12.	Tao <i>et al</i>	2019	(118)	Intervenção
13.	Barbosa <i>et al</i>	2019	(119)	Intervenção
14.	D´Cruz <i>et al</i>	2019	(120)	População
15.	Jones-Leone <i>et al</i>	2019	(121)	População
16.	Poilroux <i>et al</i>	2019	(122)	População

	Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
17.	Sheikh <i>et al</i>	2019	(123)	População
18.	Sheikh <i>et al</i>	2019	(124)	População
19.	Urowitz <i>et al</i>	2019	(78)	População
20.	Willems <i>et al</i>	2020	(125)	Fase de estudo
21.	Emamikia <i>et al</i>	2021	(126)	Fase de estudo
22.	Gomez <i>et al</i>	2021	(127)	Fase de estudo
23.	Lindblom <i>et al</i>	2021	(72)	Fase de estudo
24.	Kaegi <i>et al</i>	2021	(128)	População
25.	Ni <i>et al</i>	2021	(129)	Intervenção
26.	Chiang <i>et al</i>	2022	(130)	Fases de estudo
27.	Struemper <i>et al</i>	2022	(83)	Fase de estudo
28.	Joy <i>et al</i>	2022	(131)	Intervenção
29.	Gomez <i>et al</i>	2022	(132)	Desfecho
30.	Parodis <i>et al</i>	2022	(133)	Intervenção
31.	Xu <i>et al</i>	2022	(134)	Intervenção
32.	Abid <i>et al</i>	2023	(135)	População
33.	Fredi <i>et al</i>	2023	(136)	População
34.	Chan <i>et al</i>	2023	(137)	Intervenção
35.	Gómez-Urquiza <i>et al</i>	2023	(138)	Intervenção

	Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
36.	Gomez <i>et al</i>	2023	(139)	Desfecho
37.	Gomez <i>et al</i>	2023	(140)	Desfecho
38.	Yong <i>et al</i>	2023	(141)	Desfecho
39.	Goteti <i>et al</i>	2024	(142)	População
40.	Solitano <i>et al</i>	2024	(143)	Intervenção
41.	Lourenco <i>et al</i>	2024	(144)	Desfecho

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment- ECRs							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Resposta clínica							
9	ensaios clínicos randomizados	grave ¹	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Atividade da doença							
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Uso de corticosteroides							
8	ensaios clínicos randomizados	grave ¹	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Flares							
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Qualidade de vida							
5	ensaios clínicos randomizados	grave ¹	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança							
10	ensaios clínicos randomizados	grave ¹	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

Fonte: elaboração própria. ECRs: ensaios clínicos randomizados. ¹ devido principalmente ao risco de viés observado nas revisões sistemáticas com meta-análise.