

Proponentes: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. e Sociedade Brasileira de Reumatologia

À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde (CONITEC/SCTIE/MS)

Esplanada dos Ministérios, bloco G, 8º andar - Ministério da Saúde Cep: 70.058-900

Assunto: Solicitação de incorporação de nova tecnologia - Benlysta® (belimumabe) por via intravenosa (IV) no tratamento adjuvante de pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar da terapia padrão, que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios.

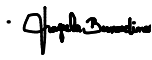
1. A GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA (GSK), indústria farmacêutica com sede na Estrada dos Bandeirantes, 8.464, Jacarepaguá, Rio de Janeiro/RJ, inscrita no CNPJ sob o nº 33.247.743/0001-10, conjuntamente com a Sociedade Brasileira de Reumatologia, situada à Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2.466, 9º andar, São Paulo/SP, inscrito no CNPJ sob o nº 42.595.629/0001-71, em atendimento a Lei 12.401, de 28 de abril de 2011 que institui a CONITEC e por conseguinte o Decreto 7.646, de 21 de Dezembro de 2011 que dispõe sobre sua composição, competências e funcionamento, vem por meio desta apresentar o documento intitulado: “Dossiê técnico para solicitação de incorporação de nova tecnologia: Benlysta® (belimumabe) no tratamento adjuvante do lúpus eritematoso sistêmico ativo”.

2. A atual abordagem terapêutica dos pacientes com LES no SUS contempla o uso de terapia padrão, como corticosteroides, antimaláricos e imunossupressores. Tais medicamentos nem sempre são capazes de controlar a atividade da doença com uma dose segura e estão associados a EAs significativos. Portanto, considerando que há uma parcela de pacientes que permanece com alta atividade da doença apesar do uso da terapia padrão disponível, a ampliação das alternativas terapêuticas com a inclusão do belimumabe, um anticorpo monoclonal IgG1 λ totalmente humano, representa um importante ganho para atender às necessidades de um tratamento mais eficaz para estes pacientes.

3. Este documento descreve as características clínicas do medicamento Benlysta (belimumabe), além das análises econômicas de custo-efetividade e impacto orçamentário, considerando a proposta de desconto comercial apresentada pela GSK para o preço do medicamento para a apresentação de Benlysta® (belimumabe) intravenoso em frasco-ampola de 400 mg.

4. Nesta perspectiva, a GSK e a Sociedade Brasileira de Reumatologia vêm por meio deste, solicitar a incorporação do referido medicamento junto ao Ministério da Saúde do Brasil.

Atenciosamente,



Electronically signed by: Graziela Bernardino
Reason: I am signing for the reasons as
stated in the document.
Date: Aug 3, 2022 11:11 ADT

Graziela Bernardino

Gerente Farmacoeconomia e Assuntos Científicos
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.



Electronically signed by: Ricardo Xavier
Reason: I am signing for the reasons as
stated in the document.
Date: Aug 3, 2022 12:24 ADT

Ricardo Machado Xavier

Presidente
Sociedade Brasileira de Reumatologia

Dossiê técnico para solicitação de incorporação de nova tecnologia

Benlysta® (belimumabe) no tratamento adjuvante do lúpus eritematoso sistêmico ativo

Elaborado em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Benlysta® (belimumabe), submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Agosto de 2022.

Resumo executivo

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?

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) ou outros imunossupressores.

TECNOLOGIA: Benlysta® (belimumabe) por via intravenoso (IV) no tratamento adjuvante à terapia padrão.

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

DELINEAMENTO DE ESTUDOS ELEGÍVEIS: Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

PROCESSO DE BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS: Revisão sistemática foi conduzida até novembro de 2021 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed, LILACS e 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 22 artigos, sendo quatro revisões sistemáticas com meta-análise, cinco ensaios clínicos randomizados (ECRs) e 13 estudos observacionais. 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 *SLE 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. Os 13 estudos observacionais incluídos 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* severos e de dose de glicocorticoides em relação ao *baseline*, melhora na fadiga e outras manifestações clínicas. Tais desfechos foram avaliados em até 48 meses, indicando eficácia em longo prazo. Em termos de segurança, belimumabe apresentou um perfil aceitável, sendo considerado estável em estudos de longo prazo, sem novos sinais de segurança relevantes, e com progressão mínima do dano ao órgão.

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
Estudos observacionais	
Resposta clínica	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Atividade da doença	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Uso de corticosteroides	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Flares	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Manifestações clínicas	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
<i>Drug Survival</i>	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa

AVALIAÇÃO ECONÔMICA: Na análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS, o uso da terapia adjuvante com belimumabe apresentou um maior custo com maior efetividade, com aumento de 0,69 anos de vida e necessidade de um investimento adicional de aproximadamente R\$ 84 mil, o que gerou uma RCEI de R\$ 121.742 por ano de vida ganho. Tanto a análise de sensibilidade determinística quanto a probabilística demonstraram a robustez do modelo, minimizando assim as incertezas inerentes as análises econômicas.

AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: Considerando a população aferida no DATASUS em tratamento para LES no SUS, estimou-se que a inclusão do Benlysta (belimumabe) como terapia adjuvante ao tratamento padrão para pacientes com LES e alta atividade de doença resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 2,2 milhões no primeiro ano e de R\$ 7,8 milhões no quinto ano. O impacto acumulado em 5 anos com a inclusão de belimumabe em adjuvância foi de R\$ 23,7 milhões. A análise de sensibilidade demonstrou que o impacto acumulado em 5 anos varia de 15,9 a 30,1 milhões.

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 alta atividade de doença, de acordo com os achados das evidências científicas apresentadas. A evidência disponível é com base em estudos clínicos randomizados, estudos observacionais e metanálises. Evidências adicionais foram apresentadas incluindo estudos de extensão, análises agrupadas e análises de subgrupos. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 121.742 por LY e o impacto orçamentário incremental para a população definida de aproximadamente R\$ 23,7 milhões em cinco anos.

Sumário

Resumo executivo	4
Sumário	7
Lista de siglas e abreviações.....	10
Lista de tabelas.....	12
Lista de figuras	14
1 CONTEXTO	15
1.1 Objetivo do parecer	15
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	15
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	17
2.1 Visão geral da doença	17
2.2 Epidemiologia.....	17
2.3 Manifestações clínicas da doença	18
2.4 Impacto da doença.....	19
2.5 Diagnóstico.....	20
2.6 Classificação da doença.....	22
2.7 Tratamento.....	23
2.8 Necessidades médicas não atendidas.....	24
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	26
3.1 Ficha Técnica	26
3.2 Mecanismo de ação	28
3.3 Posicionamento no mercado atual	29
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	30
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	33
5.1 Questão do Estudo	33
5.1.1 Intervenção	33
5.1.2 População	33
5.1.3 Comparação	34
5.2 Estratégia de busca	34
5.2.1 Fontes de dados	34
5.2.2 Vocabulário controlado.....	34
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	37
5.4 Seleção e extração.....	37
5.4.1 Avaliação do risco de viés.....	38
5.4.2 Qualidade da evidência	38
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	38

5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	41
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	100
5.5.3	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos	101
6	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E AGÊNCIAS DE ATS	112
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	113
7.1	Objetivo	113
7.2	População-alvo	113
7.3	Horizonte de tempo	113
7.4	Perspectiva	113
7.5	Comparadores	113
7.6	Taxa de desconto	114
7.7	Desfechos considerados	114
7.8	Modelo econômico	115
7.9	Dados de eficácia	117
7.9.1	Característica basais	117
7.9.2	Desfechos clínicos em 1 ano	119
7.9.3	Desfechos clínicos após 1 ano	119
7.9.4	Probabilidades de transições	125
7.10	Dados de custo e uso de recursos	131
7.10.1	Custo de tratamento	131
7.10.2	Custo de acompanhamento	133
7.10.3	Custo de manejo de flare	133
7.11	Resultados	134
7.12	Análise de sensibilidade	135
7.12.1	Análise de sensibilidade determinística	135
7.12.2	Análise de sensibilidade probabilística	137
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	140
8.1	Perspectiva	140
8.2	Horizonte temporal	140
8.3	Comparadores	140
8.4	Cenários avaliados	141
8.4.1	Cenário 1: demanda aferida do SUS	141
8.4.2	Cenário 2: estimativa epidemiológica	143
8.5	Custo de tratamento	145

8.6	Participação de mercado.....	146
8.7	Resultados da análise de impacto orçamentário	147
8.7.1	Cenário 1 – Pacientes em tratamento para LES no SUS (demanda aferida)	147
8.7.2	Cenário 2 – Estimativa epidemiológica de pacientes elegíveis	148
8.8	Análise de sensibilidade	148
8.8.1	Projeção de pacientes elegíveis	148
8.8.2	Participação de mercado.....	150
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	152
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	155
	ANEXO 1. EVIDÊNCIAS ADICIONAIS À REVISÃO SISTEMÁTICA	169
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	196
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS	221
	ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	224
	ANEXO 5. PARÂMETROS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA	226
	ANEXO 6. PARÂMETROS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.....	229
	ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITO DE INTERESSES	233
	ANEXO 8. BULA APROVADA PELA ANVISA	242

Lista de siglas e abreviações

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
AIO	Análise de impacto orçamentário
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
aPL	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
ITT	Intenção de tratar
IV	Intravenosa

JBÍ	<i>Jonna Briggs Institute critical appraisal tools</i>
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
mcSLEDAI-2K	Soma dos descritores mucocutâneos do <i>Systemic Lupus Erythematosus disease activity index</i>
mITT	Intenção de tratar modificada
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
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</i> – versão 2.0
RR	Risco relativo
SC	Subcutânea
SDI	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index</i>
SELENA-SLEDAI	<i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment'</i> modification of SLEDAI
SF-36	<i>Short Form-36 Health Survey</i>
SF-36 MSC	Componente mental do <i>Short Form-36 Health Survey</i>
SF-36 PSC	Componente físico do <i>Short Form-36 Health Survey</i>
SFI	SELENA-SLEDAI Flare Index 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.....	21
Tabela 2. Características dos fármacos recomendados.....	30
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.	33
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.	35
Tabela 5. Estratégias de busca.	36
Tabela 6. Estudos incluídos para análise.....	39
Tabela 7. Características metodológicas das revisões sistemáticas com meta-análise.....	43
Tabela 8. Características metodológicas dos ECRs.....	44
Tabela 9. Características metodológicas dos estudos observacionais incluídos – parte um.....	45
Tabela 10. Características metodológicas dos estudos observacionais incluídos – parte dois. .	46
Tabela 11. Desfechos primário e secundários.	54
Tabela 12. Desfechos de segurança.	60
Tabela 13. Desfechos clínicos e de biomarcadores.....	67
Tabela 14. Desfechos de segurança ao longo de 76 semanas.	72
Tabela 15. Doses de prednisona* durante 52 semanas (população mITT).	78
Tabela 16. Desfechos de segurança.	79
Tabela 17. Desfechos de segurança.	83
Tabela 18. Desfechos dos estudos OBSERVE.	87
Tabela 19. Resumo dos desfechos dos estudos observacionais – parte um.	94
Tabela 20. Resumo dos desfechos dos estudos observacionais – parte dois.	96
Tabela 21. Classificação da qualidade da evidência.....	100
Tabela 22. Resumo das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas.....	101
Tabela 23. Resumo dos ECRs incluídos.	103
Tabela 24. Estudos completos incluídos para análise (estudos observacionais – resumo dos estudos OBSERVE).....	106
Tabela 25. Estudos completos incluídos para análise (estudos observacionais).....	108
Tabela 26. Avaliação por agências de ATS.	112
Tabela 27. Características basais do modelo.	117
Tabela 28. Distribuição basal de pacientes por escore SDI e presença de dano cardiovascular.	118
Tabela 29. Desfechos clínicos em um ano.	119
Tabela 30. Modelo <i>Adjusted Mean SLEDAI</i> (AMS).	121
Tabela 31. Modelo de dose diária de corticosteroides.....	122
Tabela 32. Modelo de número de <i>flares</i> leve/moderados por ciclo anual.....	123
Tabela 33. Modelo de número de <i>flares</i> severos por ciclo anual.	124
Tabela 34. Modelo de regressão logística.....	125
Tabela 35. Aumento no escore SDI por ano.....	126
Tabela 36. Modelo de regressão exponencial de tempo até a ocorrência do primeiro aumento do escore SDI.....	127
Tabela 37. Probabilidade anual da ocorrência de aumento no escore SDI.	127
Tabela 38. Probabilidade de transição de mudança no escore SDI.	127
Tabela 39. Modelo de regressão exponencial de tempo até a ocorrência de dano cardiovascular.	128

Tabela 40. Probabilidade de transição de a ocorrência de dano cardiovascular.....	129
Tabela 41. Probabilidade anual de descontinuação para o segundo ao quinto ano.	129
Tabela 42. Probabilidade anual de descontinuação para após o 5 ano.....	130
Tabela 43. Aumento de risco da mortalidade.....	131
Tabela 44. Custo anual de tratamento com belimumabe.	132
Tabela 45. Custo de tratamento padrão.....	133
Tabela 46. Custo de <i>flare</i>	134
Tabela 47. Resultados da análise de custo-efetividade incremental.....	134
Tabela 48. Parâmetros de maior influência na análise de sensibilidade univariada.	136
Tabela 49. Resumo da análise de sensibilidade probabilística.	138
Tabela 50. Número de pacientes com LES tratados de 2017 a 2021.....	142
Tabela 51. Estimativa por Demanda Aferida: Projeção de pacientes elegíveis de 2023 a 2027.	142
Tabela 52. Estimativa epidemiológica: População prevalente em 2022.	144
Tabela 53. Taxa de mortalidade ajustada para LES.....	144
Tabela 54. Estimativa epidemiológica: Projeção de pacientes elegíveis de 2023 a 2027.....	145
Tabela 55. Custo anual de tratamento.....	146
Tabela 56. Participação de mercado.....	147
Tabela 57. Impacto Orçamentário: Demanda aferida.	147
Tabela 58. Análise de impacto orçamentário.	148
Tabela 59. Análise de sensibilidade: Variação da Projeção da População Elegível.....	149
Tabela 60. Impacto orçamentário em 5 anos: Projeção da População Elegível.	149
Tabela 61. Impacto orçamentário em 5 anos: Participação de mercado.	150
Tabela 62. Características metodológicas de análises combinadas – parte um.....	170
Tabela 63. Características metodológicas de análises combinadas – parte dois.....	171
Tabela 64. Características metodológicas de análises combinadas e estudos de extensão de longo prazo.....	172
Tabela 65. Características metodológicas de estudos de extensão de longo prazo.....	173
Tabela 66. Características metodológicas de análises de subgrupo.	174
Tabela 67. Variação no SDI a partir do <i>baseline</i> ao longo dos anos (mITT).	184
Tabela 68. Desfechos de segurança ao longo dos anos.....	185
Tabela 69. Variação no SDI a partir do <i>baseline</i> até cinco anos usando PSM, IPSW e IPSW aumentado de regressão.	187
Tabela 70. <i>Joanna Briggs Critical Appraisal Checklist for cohort studies</i> para avaliação dos estudos de coorte sem comparador – parte um.	214
Tabela 71. <i>Joanna Briggs Critical Appraisal Checklist for cohort studies</i> para avaliação dos estudos de coorte sem comparador – parte dois.....	215
Tabela 72. <i>Joanna Briggs Critical Appraisal Checklist for cohort studies</i> para avaliação dos estudos de coorte sem comparador – parte três.	217
Tabela 73. <i>Joanna Briggs Critical Appraisal Checklist for cohort studies</i> para avaliação dos estudos de coorte sem comparador – parte quatro.	219
Tabela 74. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada.	226
Tabela 75. Parâmetros da análise de sensibilidade probabilística.....	229

Lista de figuras

Figura 1. Manifestações da doença.....	18
Figura 2. Mecanismo de ação de Benlysta® (belimumabe).	29
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	39
Figura 4. Resultados para desfechos primários e componentes.	59
Figura 5. Resultados clínicos selecionados: 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 <i>baseline</i> (topo; n = 376) e aumentada para $> 7,5$ mg/dia de $\leq 7,5$ mg/dia no <i>baseline</i> (meio; n = 443), e com aumento do uso de corticosteroide em 76 semanas (base); F) probabilidade cumulativa de <i>flare</i> de LES.....	66
Figura 6. Biomarcadores selecionados: 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}	71
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.	76
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).	77
Figura 9. Manifestações clínica reportadas por $\geq 5\%$ da população ITT.....	85
Figura 10. Estrutura do modelo de custo-efetividade.	116
Figura 11. Diagrama de Tornado.....	136
Figura 12. Plano de custo-efetividade incremental.	138
Figura 13. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>	212

1 CONTEXTO

1.1 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 LES ativo e que estejam em uso de terapia padrão. Serão apresentadas também as análises econômicas de custo efetividade e de impacto orçamentário do belimumabe na perspectiva do SUS para a população proposta.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O LES é uma doença autoimune, multissistêmica, e cujas manifestações clínicas, curso e gravidade variam amplamente. É caracterizado por períodos de recidiva e remissões. (1–5) A recidiva, também chamada de *flares*, leva a pior prognóstico, com maior mortalidade desses pacientes. (1) Além disso, o LES também está associado ao acúmulo progressivo de danos irreversíveis nos órgãos, o que também tem se mostrado um preditor de morbidade adicional e mortalidade precoce. (6)

Dada a importância do controle da atividade da doença para reduzir o risco de mortalidade e morbidade e o acúmulo de dano aos órgãos, os principais objetivos do tratamento do LES são a manutenção da remissão clínica e da baixa atividade da doença, evitando a ocorrência de *flares*, danos aos órgãos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. (1,6,7) De fato, a atividade da doença além de pior prognóstico, representa importante impacto econômico bem como um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes com LES. (8,9) Assim, é importante que esses pacientes recebam terapias capazes de alcançar esses objetivos.

Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS), as terapias disponíveis são aquelas chamadas de terapia padrão incluindo corticosteroides, antimaláricos (hidroxicloroquina e cloroquina), e imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e metotrexato). (10) Tais terapias são limitadas na sua capacidade de controle da atividade da doença e redução de *flares*, além de questões relacionadas à segurança, principalmente ao acúmulo de dano ao órgão e ao risco de infecções. (11–13) Ainda, o uso de corticosteroides em pacientes com LES associa-se a menor qualidade de vida e maior fadiga, com impacto na produtividade no trabalho e maior risco de dano a órgãos. (14) Dado que os corticosteroides apresentam inúmeros efeitos colaterais,

devem ter sua utilização limitada a menor dose efetiva para o controle da atividade da doença e, assim que possível, reduzidos gradualmente até a suspensão. (15)

Assim, no contexto do SUS é necessária uma terapia capaz de promover o controle da atividade da doença e redução do dano aos órgãos, além de controle de *flares*, mantendo perfil de segurança adequado. Nesse cenário, Benlysta® (belimumabe) é um anticorpo monoclonal IgG1λ totalmente humano indicado para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES ativo, com alto grau de atividade da doença e que estejam em uso de terapia padrão. (16) De acordo com os critérios de exclusão dos estudos clínicos pivotais apresentados neste dossiê, o belimumabe não está indicado para 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 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 detalhamento dos critérios de elegibilidade dos estudos serão descritos na seção de evidências clínicas.

O objetivo deste dossiê é fornecer dados sobre a eficácia, efetividade e segurança para a incorporação de Benlysta® (belimumabe) no contexto do SUS para essa população de pacientes. Adicionalmente, demonstrar os resultados das análises econômicas no cenário de incorporação do belimumabe no SUS para o perfil de pacientes proposto.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 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. (3–5)

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. (1,2) 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*. (1)

2.2 Epidemiologia

Dados de uma revisão sistemática publicada em 2017 indicam que a incidência LES varie 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. (17)

Na América Latina, dados epidemiológicos do LES são escassos. (18) E um cenário parecido é observado no Brasil. (19) 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. (20,21) Quanto a prevalência, um estudo brasileiro realizado em Montes Claros identificou 98 casos por 100 mil habitantes. (22) Ainda, um estudo que avaliou dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

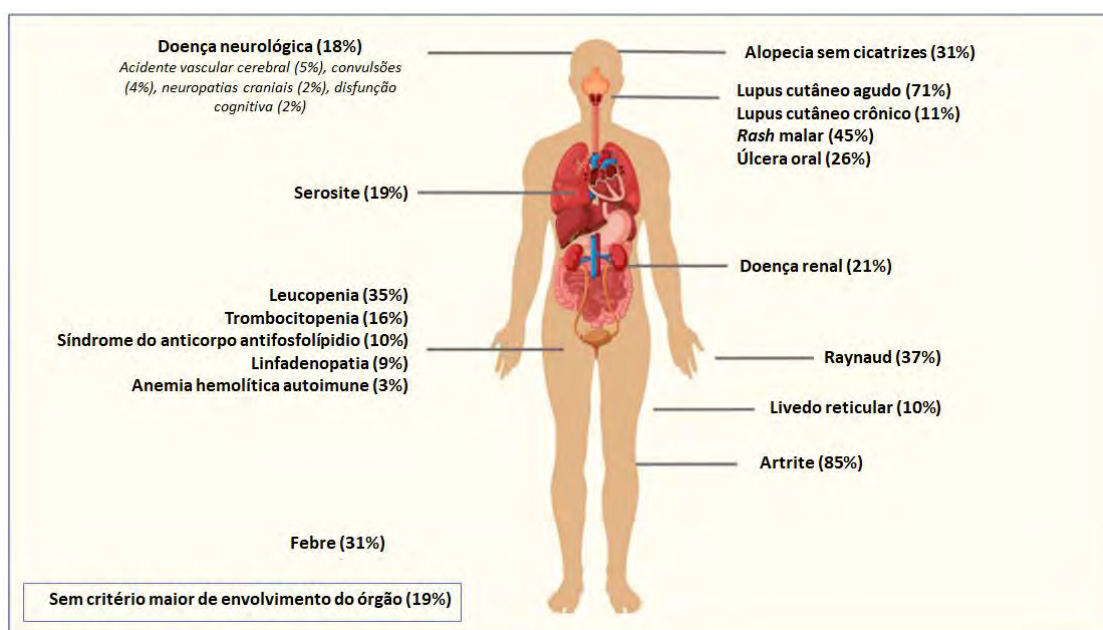
entre 2002 e 2011 indicou que a mortalidade por LES no Brasil foi de 4,76 óbitos por 105 habitantes, o que indicou 8.716 relatos no período. (23)

2.3 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. (3) A figura 1 apresenta os principais sinais e sintomas da doença.

No Brasil, 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. (100) 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%. (24)

Figura 1. Manifestações da doença.



Fonte: Fanouriakis, 2021. (5)

2.4 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. (7) 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. (25)

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. (8)

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. (26)

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. (27) 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. (28)

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 dano ao órgão. (9)

2.5 Diagnóstico

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do LES publicado em 2013 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.

(15) 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). (15)

Por fim, há o critério de classificação de LES proposto pelo *American College of Rheumatology* (ACR) em sua versão mais recente, publicada em 2019 (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. (29,30)

Tabela 1. Critérios ACR para diagnóstico de LES.

Domínio	Item	Escore
Constitucional	Febre	2
Hematológico	Leucopenia	3
	Trombocitopenia	4
	Hemólise autoimune	4
Neuropsiquiátrico	Delírio	2
	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 <i>ou</i> Anticorpos anti-beta2 glicoproteína 1 <i>ou</i> Anticoagulante lúpico	2
Proteínas do sistema complemento	C3 baixo <i>ou</i> C4 baixo	3
	C3 baixo e C4 baixo	4
Anticorpos específicos para LES	Anticorpo anti-dsDNA <i>ou</i>	6

Fonte: Adaptado de Aringer 2019 e Zanevan, 2022. (29,30) ACR: *American College of Rheumatology*; LES: lúpus eritematoso sistêmico.

2.6 Classificação da doença

Segundo o *guideline* da *European League Against Rheumatism* (EULAR), o LES pode ser dividido em leve, moderado ou grave. (31) As definições de cada grau de gravidade são apresentadas abaixo:

- Leve – sintomas constitucionais/ artrite leve/ *rash* $\leq 9\%$ 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 $< 20 \times 10^3/\text{mm}^3$; doença similar a púrpura trombocitopênica ou síndrome hemofagocítica; SLEDAI > 12 ; ≥ 1 manifestação BILAG A. (31)

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. (5)

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. (5)

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*. (32)

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. (32)

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. (32)

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. (5,32)

2.7 Tratamento

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Segundo o PCDT de LES de 2013, 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 e talidomida. (15)

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. A azatioprina e o metotrexato são imunossuppressores 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. (15)

A talidomida é recomendada em casos de lesões cutâneas refratárias. Já a ciclofosfamida é recomendada para pacientes com manifestações neuropsiquiátricas, pulmonares, hematológicas e renais graves, enquanto a ciclosporina tem seu uso indicado para pacientes com doença renal associada ao LES. Por fim, o danazol é recomendado para pacientes com manifestações hematológicas refratárias ao uso de corticosteroides. Não foi considerado como comparador neste dossiê o micofenolato de mofetila, pois o mesmo não encontra-se incluído como opção de tratamento para LES no PCDT atualmente vigente. (15)

2.8 Necessidades médicas não atendidas

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. (33) 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. (1) Ainda, a atividade da doença e o dano ao órgão estão associados a pior QVRS e maior impacto econômico. (8,9) 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. (1,7)

A atual abordagem terapêutica dos pacientes com LES no SUS contempla o uso de terapia padrão, como corticosteroides, antimaláricos, ou outros imunossuppressores. Tais medicamentos nem sempre são capazes de controlar a atividade da doença com uma dose segura e estão associados a EAs significativos. (10) 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; $p\text{-valor}<0,001$). (11,12) Além disso, o uso de imunossupressores leva a aumento importante do risco de infecções. (13)

Ainda, o uso de corticosteroides está associado a menor qualidade de vida e maiores níveis de fadiga. Além disso, tanto pacientes como médicos têm menor probabilidade de reportar que estão satisfeitos com tratamentos que incluem essa classe terapêutica. Destaca-se ainda o impacto na produtividade do trabalho provocado pela atividade da doença que não é controlada através das terapias padrões. (14)

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 (1,7) é possível afirmar que há uma necessidade médica não atendida no SUS, para pacientes que apresentam alta atividade da doença mesmo em uso de terapia padrão, uma vez que tais terapias, as únicas disponíveis no SUS, não são capazes de controlar a atividade da doença nestes pacientes, além das demais limitações do seu uso listadas acima. (10)

Nesse cenário, Benlysta® (belimumabe), um anticorpo monoclonal IgG1 λ 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. (16) 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 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. (16)

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

3.1 Ficha Técnica

Tipo: Medicamento. Benlysta® (belimumabe) é um anticorpo monoclonal IgG1λ totalmente humano registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde novembro de 2012. (16,34)

Tecnologia (nome genérico): belimumabe (Benlysta®)

Fabricante: GlaxoSmithKline

Detentor do registro: GlaxoSmithKline

Apresentação proposta: Embalagem com 1 frasco-ampola com 400 mg de belimumabe (80 mg/mL após a reconstituição): registro M.S. 1010702950028. (16,34)

Indicação aprovada na Anvisa: Benlysta® (belimumabe) é indicado como terapia adjuvante em pacientes a partir de cinco anos de idade (apresentação IV) e em pacientes adultos (apresentações IV e SC) com LES ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (exemplo: anti-DNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de terapia padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais ou outros imunossupressores. Está também indicado para pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de terapia padrão. A eficácia de Benlysta® não foi avaliada em pacientes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central. (16)

No cenário internacional, Benlysta® (belimumabe) possui registro desde 2011 no *Food and Drug Administration* (FDA) e na *European Medicines Agency* (EMA) para o mesmo conjunto de indicações. (35,36)

Indicação proposta: Benlysta® (belimumabe) por via intravenosa (IV) no tratamento adjuvante de pacientes adultos (≥18 anos de idade) com LES que apresentam alto grau de atividade da doença apesar da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios (excluindo-se os pacientes com LES e nefrite lúpica ativa grave ou lúpus ativo grave no SNC). (16)

Preço proposto pelo demandante: O preço unitário proposto para incorporação de Benlysta (belimumabe) por frasco-ampola com 400 mg (IV) é de R\$ 1.105,34, correspondendo a um desconto de 61,50% sobre o PF 18% e 50,94% sobre o PMVG 18%.

Posologia e modo de administração: Para Benlysta® (belimumabe) na apresentação 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. (16)

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. (16)

Contraindicações: Benlysta® é contraindicado para pacientes que apresentaram anafilaxia em decorrência de seu uso. (16)

Precauções: Benlysta® deve ser administrado por um profissional de saúde preparado para tratar reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia. Os pacientes devem ser monitorados durante e por um período de tempo apropriado após a administração de Benlysta®.

Depressão e suicídio: Em estudos clínicos controlados, os distúrbios psiquiátricos (depressão, comportamento e intenção suicida) foram reportados com maior frequência em pacientes tratados com Benlysta®. Os médicos devem avaliar o risco de depressão e suicídio, considerando o histórico médico do paciente e o atual estado psiquiátrico antes do tratamento com Benlysta® e continuar o monitoramento dos pacientes durante o tratamento. Pacientes em tratamento com Benlysta® (e cuidadores, quando houver) devem ser instruídos a entrar em contato com o profissional de saúde caso sofram de depressão ou agravamento da depressão, pensamentos ou comportamento suicida ou alterações do humor. O risco e benefício do tratamento com Benlysta® devem ser avaliados em pacientes que desenvolvam tais sintomas. Houve relatos de depressão grave em 0,4% (6/1.458) nos pacientes que recebiam Benlysta® e em 0,1% (1/675) nos pacientes que recebiam placebo. Houve relatos de dois suicídios (0,1%) de pacientes que recebiam Benlysta®. A maioria dos pacientes que relataram depressão grave ou comportamento suicida tinha história de depressão ou de outros transtornos psiquiátricos graves e a maior parte deles recebia medicamentos psicoativos. Não se sabe se o tratamento com Benlysta® está associado ao aumento do risco desses eventos. Os pacientes que recebem Benlysta® devem ser instruídos a entrar em contato com seu profissional de saúde caso tenham casos novos ou agravados de depressão, pensamentos suicidas ou outras alterações de humor. (16)

EAs: A maioria dos pacientes também recebeu um ou mais dos seguintes tratamentos concomitantes para LES: corticosteroides, agentes imunomoduladores, antimaláricos e anti-inflamatórios não esteroidais. As reações adversas estão listadas a seguir segundo o sistema de classificação do MedDRA e por frequência:

- Reações muito comuns (>1/10): infecções (não oportunistas), infecções bacterianas (por exemplo, bronquite, cistite), diarreia, náuseas.
- Reações comuns (>1/100 e <1/10): gastroenterite viral, faringite, nasofaringite, leucopenia, reação de hipersensibilidade*, depressão, insônia, enxaqueca, dor nas extremidades, pirexia e reação sistêmica relacionada à infusão*.
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): reação anafilática, angioedema, intenções e comportamentos suicidas, exantema, urticária.
- Reações raras (>1/10.000 a <1/1.000): reações do tipo tardias, reações de hipersensibilidade não agudas. (16)

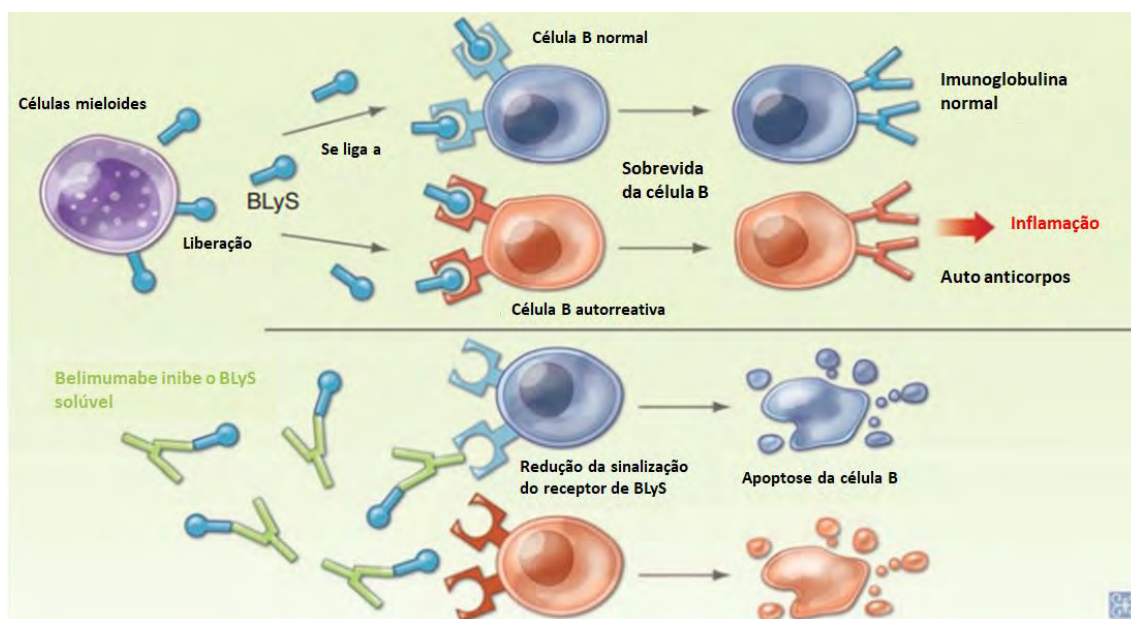
Patente: Não há atualmente patente garantida para Benlysta.

3.2 Mecanismo de ação

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. (16)

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). (16)

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



Fonte: Dennis, 2012. (37)

3.3 Posicionamento no mercado atual

Segundo o *guideline* da EULAR publicado em 2019, belimumabe deve ser considerado em caso de doença extra renal com controle inadequado (doença em atividade ou com *flares* frequentes) com tratamentos de primeira linha (geralmente hidroxicloroquina ou prednisona com ou sem agentes imunossupressores), e em incapacidade de tolerar uma dose diária de corticosteroides aceitável, ou seja, máximo de 7,5 mg/dia. Ainda, o uso de belimumabe pode gerar benefícios a pacientes com doença persistentemente ativa. (31)

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Segundo o PCDT de LES de 2013, as terapias padrão disponíveis para o tratamento da doença são: cloroquina, hidroxicloroquina, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida. (15)

As características principais desses medicamentos estão descritas na tabela abaixo.

Tabela 2. Características dos fármacos recomendados.

Fármaco	Classe	Apresentação	Contraindicações
Cloroquina (38)	Antimalárico	Comprimido 150 mg	• Nos casos de hipersensibilidade a cloroquina ou a qualquer outro componente da fórmula; • Na presença de mudanças no campo visual ou retinal, atribuídos a compostos 4-aminoquinolina ou de qualquer outra etiologia; • Em pacientes com psoríase, porfiria ou outra doença esfoliativa; • No tratamento da malária por <i>Plasmodium falciparum</i> em zonas onde existe resistência à cloroquina; • Em associação com os seguintes medicamentos: aurotioglicose, cepridil, cisaprida, gemifloxacino, amiodarona, halofantrina, isoflurano, mesoridazina, pimozida, terfenadina, tioridazina, ziprasidona, digoxina, ciclosporina, cimetidina, proguanil, fenilbutazona, mefloquina, penicilina, heparina, clorpromazina e com medicamentos utilizados para o tratamento de convulsões e ou epilepsia; • Em pacientes com epilepsia ou <i>miastenia gravis</i>; • Em portadores de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase; • Em pacientes com problemas graves no fígado, como insuficiência hepática avançada
Hidroxicloroquina (39)	Antimalárico	Comprimido 400 mg	• Pacientes com maculopatias (retinopatias) pré-existent e pacientes com hipersensibilidade conhecida aos derivados da 4-aminoquinolina.

Betametasona (40)	Corticosteroides	Suspensão injetável 3 mg + 3 mg/mL	• Pacientes com infecções sistêmicas por fungos • Pacientes com hipersensibilidade ao acetato de betametasona e ao fosfato dissódico de betametasona, outros corticosteroides ou qualquer componente deste produto
Dexametasona (41)	Corticosteroides	Comprimido 4 mg	• Infecções fúngicas sistêmicas, hipersensibilidade a sulfitos ou a qualquer outro componente do medicamento e administração de vacinas de vírus vivo
Metilprednisolona (42)	Corticosteroides	Pó liofílico para solução injetável + solução diluente 125 mg e 500 mg	• Pacientes com infecções sistêmicas ou fungos • Pacientes com hipersensibilidade conhecida à metilprednisolona ou a qualquer componente da fórmula. • Para o uso pelas vias de administração intratecal e epidural
Prednisolona (43)	Corticosteroides	Comprimidos 5 mg e 20 mg	• Pacientes com infecções sistêmicas por fungos, hipersensibilidade à prednisona ou a outros corticosteroides ou a quaisquer componentes de sua fórmula
Azatioprina (44)	Imunossupressor	Comprimido 50 mg	• Pacientes com hipersensibilidade conhecida à azatioprina ou a qualquer outro componente da fórmula • Pacientes grávidas, ou que pretendam engravidar
Ciclosporina (45)	Imunossupressor	Cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg	• Pacientes com hipersensibilidade à ciclosporina ou a qualquer outro excipiente da fórmula
Ciclofosfamida (46)	Imunossupressor	Comprimido 50 mg; pó extemporâneo (para preparação antes do uso) injetável: frasco-ampola de 200 mg; frasco-ampola de 1000 mg; cartucho com dez frascos-ampola de 200mg; cartucho com dez frascos-ampola de 1000mg;	• Hipersensibilidade conhecida à ciclofosfamida, seus metabólitos ou excipientes • Deficiência grave da função da medula óssea (mielossupressão, especialmente em pacientes tratados com agentes citotóxicos e/ou radioterapia) • Cistite ou infecção urinária • Obstrução das vias urinárias • Infecções • Gestação

			solução injetável reconstituída
Danazol (47)	Androgênico	Cápsula 100 mg e 200 mg	• Gravidez, amamentação, insuficiência hepática, renal ou cardíaca graves; porfiria; tumor androgênio-dependente; sangramento vaginal anormal ainda não diagnosticado, trombose ativa ou doença tromboembólica, histórico de ambos eventos e uso concomitante com sinvastatina
Metotrexato (48,49)	Antimetabólito	Comprimido 2,5 mg; Solução injetável 25 mg/mL e 100 mg/mL	• Hipersensibilidade ao metotrexato ou quaisquer excipientes da formulação • Aleitamento ou gestação • Insuficiência renal grave • Insuficiência hepática grave • Abuso de álcool • Formulações de metotrexato e diluentes contendo conservantes não devem ser usadas em terapia intratecal ou em alta dose de metotrexato. Infecções graves, agudas ou crônicas, como tuberculose, HIV ou outras síndromes de imunodeficiência • Úlceras da cavidade oral e doença ulcerosa gastrointestinal ativa conhecida • Discrasias sanguíneas preexistentes • Vacinação concomitante com vacinas vivas
Talidomida (50)	Imunomodulador	Comprimido 100 mg	• Pacientes que apresentam hipersensibilidade ao medicamento ou aos seus componentes • Leucopenia e neutropenia • Neuropatia periférica • Gravidez e lactação

Fonte: elaboração própria.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 3).

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com LES ativo e que estejam em uso de terapia padrão.
I - Intervenção	Benlysta® (belimumabe) por via IV no tratamento adjuvante à terapia padrão.
C - Comparação	Terapia padrão.
O - Desfechos	Avaliação clínica: taxa de resposta; atividade de doença, dano ao órgão, sintoma de fadiga, tempo até a primeiro <i>flare</i> ; redução de corticoide; qualidade de vida e segurança.
Delineamento de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

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

Pergunta: Benlysta® (belimumabe) 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 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) ou outros imunossupressores.

5.1.3 Comparação

Terapia padrão.

Atualmente no SUS, as terapias disponíveis são cloroquina, hidroxiclороquina, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida. (15) Tais terapias são consideradas terapias padrão do LES e por isso foram consideradas como comparadores adequados.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais que avaliaram o uso de Benlysta® (belimumabe) por via IV no tratamento adjuvante de pacientes adultos (≥ 18 anos) com LES ativo que apresentam atividade da doença e que estejam em uso de terapia padrão, podendo incluir corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossupressores. As buscas eletrônicas foram realizadas até março de 2022 nas bases de dados: *The Cochrane Library (Reviews)*, *MEDLINE* via *Pubmed*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *Centre for Reviews and Dissemination (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 e *abstracts* de publicações selecionadas.

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 4). 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 5.

Tabela 4. 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"
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 #2 "Libman-Sacks Disease" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease" OR "Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"	#4 "belimumab" OR "benlysta"
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 5. 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: 681 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: 3 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: 5 títulos.

EMBASE

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

('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') 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: 2.377 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 ou sem meta-análises, ECRs de fase III e estudos observacionais;
- Inclusão de pacientes adultos (≥ 18 anos) com LES ativo em uso de terapia padrão associado ao belimumabe por via IV 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 fase I e II, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica, e tamanho amostral menor que 25 pacientes em cada braço. Ainda, foram excluídos estudos que avaliassem análises de subgrupo, análises *post-hoc* e de extensão de ECRs, sendo estes apresentados como evidências adicionais no Anexo 1.

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.

Ainda, 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 na seção 5.5.3. 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 (51), 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). (52) Já para a avaliação de estudos de coorte sem grupo comparador foi utilizada a ferramenta *Jonna Briggs Institute (JBI) critical appraisal tools* para estudos de coorte, e para avaliação de revisões sistemáticas utilizou-se o AMSTAR-2. (53,54)

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.

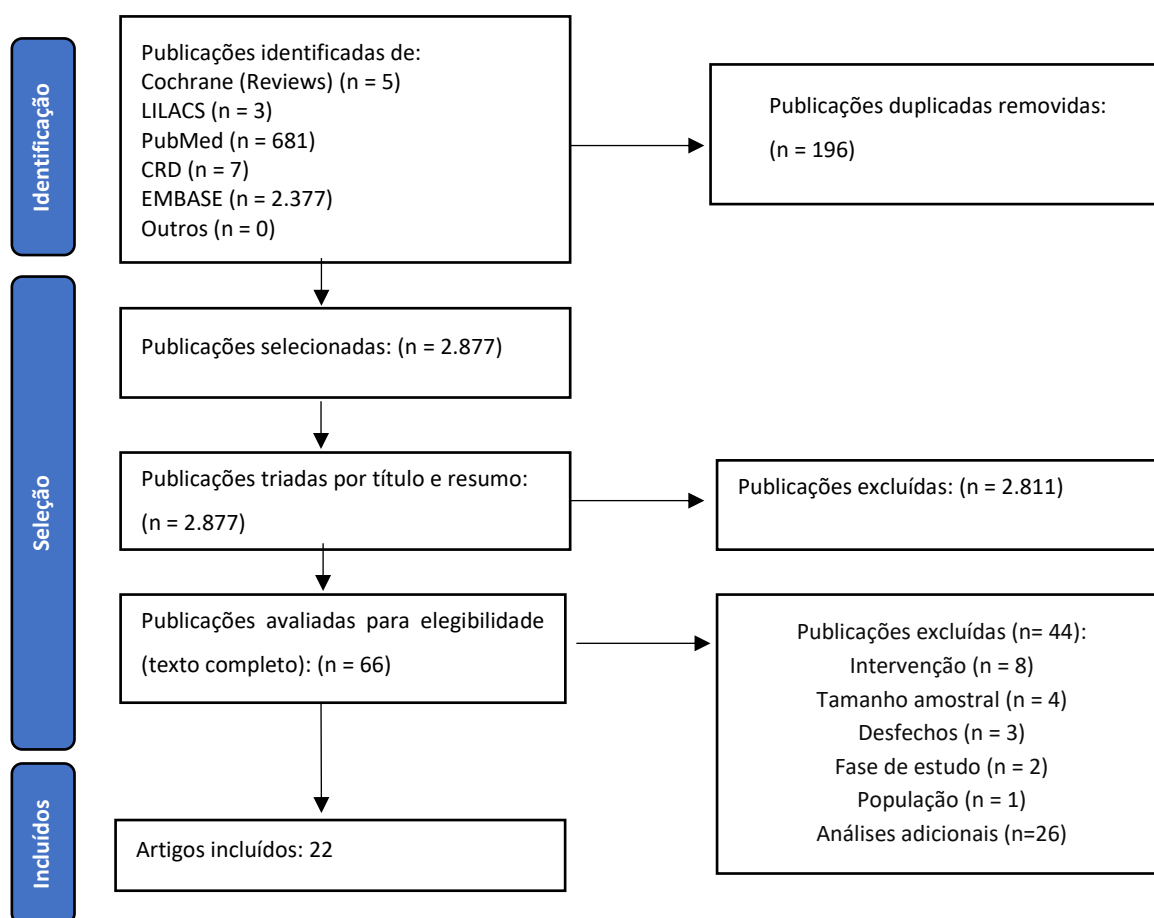
5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (55), 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, 3.073 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 66 citações para leitura na íntegra. Destas, 22 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 3; Tabela 6). Os resultados detalhados dos estudos incluídos na íntegra estão descritos na Tabela 22, na Tabela 23, na Tabela 24 e na Tabela 25. 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 6. Estudos incluídos para análise.

Autor	Títulos	Publicação	Ano	Referência
Revisões sistemáticas e 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	(56)
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	(57)
Shamliyan et al.	<i>Additional Improvements in Clinical Response From Adjuvant Biologic Response Modifiers in Adults With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus</i>	<i>Clinical Therapeutics</i>	2017	(58)

<i>Despite Immunosuppressive Agents: A Systematic Review and Meta-analysis</i>				
Lee et al.	<i>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</i>	<i>Lupus</i>	2017	(59)
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	(60)
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	(61)
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	(62)
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	(63)
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	(64)
Estudos observacionais				
Collins et al.	<i>Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA.</i>	<i>Lupus Science and Medicine</i>	2016	(65)
Scheinberg et al.	<i>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.</i>	<i>Clinical Rheumatology</i>	2016	(66)
Schwartz et al.	<i>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.</i>	<i>Rheumatology and Therapy</i>	2016	(67)

Iaccarino et al.	<i>Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus.</i>	<i>Arthritis Care and Research</i>	2017	(68)
Parodis et al.	<i>Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus.</i>	<i>Clinical Therapeutics</i>	2017	(69)
Sthoeger et al	<i>Anti-BLyS Treatment of 36 Israeli Systemic Lupus Erythematosus Patients.</i>	<i>Israel Medical Association Journal</i>	2017	(70)
Touma et al.	<i>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.</i>	<i>Rheumatology International</i>	2017	(71)
Iaccarino et al.	<i>Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus.</i>	<i>Journal of Autoimmunity</i>	2018	(72)
von Kempis et al.	<i>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.</i>	<i>Swiss Medical Weekly</i>	2019	(73)
Collins et al.	<i>Real-World Effectiveness of Belimumab in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analysis of Multi-Country Data from the OBSERVE Studies.</i>	<i>Rheumatology and Therapy</i>	2020	(74)
Babini et al.	<i>Evaluation of belimumab treatment in patients with systemic lupus erythematosus in a clinical practice setting: Results from a 24-month OBSERVE study in Argentina.</i>	<i>Lupus</i>	2020	(75)
Fernandes et al.	<i>Belimumab in the treatment of Portuguese Systemic Lupus Erythematosus patients: a real-life multicenter study.</i>	<i>Acta Reumatologica Portuguesa</i>	2020	(76)
Gatto et al.	<i>Early Disease and Low Baseline Damage as Predictors of Response to Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus in a Real-Life Setting.</i>	<i>Arthritis and Rheumatology</i>	2020	(77)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídas quatro revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram o uso de belimumabe mais terapia padrão frente a placebo mais terapia padrão em pacientes com LES ativo. Os desfechos avaliados foram taxa de resposta por *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI) e segurança (Tabela 7). O instrumento SRI é um índice composto que combina SELENA-SLEDAI, BILAG e PGA. Um paciente respondedor é definido como aquele com

uma redução ≥ 4 pontos a partir do *baseline* no SELENA-SLEDAI e ausência de novo escore BILAG A e sem mais de um novo escore BILAB B nos domínios de órgão quando comparado ao *baseline* e sem piora na PGA (aumento $< 0,3$ pontos a partir do *baseline*). Assim, é necessário que o paciente alcance os três critérios para ser caracterizado como respondedor. (78) A vantagem do SRI sobre o uso de qualquer um dos scores individuais é que ele é um indicador robusto e composto. (56)

Foram incluídos cinco ECRs que avaliaram o uso de belimumabe mais terapia padrão frente a placebo mais terapia padrão em pacientes de diferentes países (Tabela 8). Todos os estudos incluíram mais de 140 pacientes em cada braço e avaliaram pacientes adultos com LES ativo. (60–64)

Foram incluídos 13 estudos observacionais, que avaliaram amostras compostas de 36 a 830 pacientes, nos seguintes países: Alemanha, Argentina, Brasil, Canadá, Espanha, Estados Unidos, Itália, Israel, Portugal, Suécia e Suíça (Tabela 9 e Tabela 10). (65–73,75–77)

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 a manutenção da terapia padrão de base.

Tabela 7. Características metodológicas das revisões sistemáticas com meta-análise.

Autor, data		Kandala, 2013 (56)	Wei, 2016 (57)	Shamliyan, 2017 (58)	Lee, 2018 (59)
Local do estudo		-	-	-	-
Duração do estudo		-	-	-	-
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
Intervenção comparadores	e	Belimumabe ²	Belimumabe ²	Belimumabe ²	Belimumabe ²
		Placebo ²	Placebo ²	Placebo ²	Placebo ²
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	Resposta clínica e segurança

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

Tabela 8. Características metodológicas dos ECRs

Autor, data	Navarra, 2011 (60)	Furie, 2011 (61)	Zhang, 2018 (62)	Sheik, 2021 (63)	Ginzler, 2022 (64)
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 Checa, França, Alemanha, Israel, Itália, México, Holanda, Polônia, Porto Rico, Romênia, Eslováquia, Espanha, Suécia e Reino Unido	China, Japão e Coréia do Sul	Estados Unidos, Argentina, Austrália, 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 (N=290) Placebo (N=288)	Belimumabe ¹ (N=273) Placebo (N=275)	Belimumabe ¹ (N=470) Placebo (N=235)	Belimumabe ¹ (N=2.001) e placebo (N=2.002)	Belimumabe ¹ (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. ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base.

Tabela 9. Características metodológicas dos estudos observacionais incluídos – parte um.

Autor, data	Collins, 2016 (65)	Scheinberg, 2016 (66)	Schwarting, 2016 (67)	Iaccarino, 2017 (68)	Parodis, 2017 (69)	Sthoeger, 2017 (70)
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 10. Características metodológicas dos estudos observacionais incluídos – parte dois.

Autor, data		Touma, 2017 (71)	Iaccarino, 2018 (72)	von Kempis, 2019 (73)	Collins, 2020 (74)	Babini, 2020 (75)	Fernandes, 2020 (76)	Gatto, 2020 (77)
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.

Kandala, 2013

Kandala *et al.*, 2013 (56), 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 (60) e BLISS-76 (61) e um estudo de fase II (79).

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 (57), 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 frente a 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 (60), BLISS-76 (61) e uma análise combinada desses dois estudos (80).

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 (58), 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 (60) e BLISS-76 (61), cinco eram análises combinadas desses estudos (80–84) e dois eram estudos de extensão (64,85).

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 apresentar levar a maior risco de 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.

Lee, 2018

Lee *et al.*, 2018 (59), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede Bayesiana com o objetivo de comparar a eficácia de belimumabe frente a placebo, em pacientes com LES ativo.

Foram realizadas buscas sistemáticas no MEDLINE, Embase e *Cochrane Controlled Trials Register* até janeiro de 2017. Foram incluídos ECRs que avaliaram belimumabe frente ao placebo em pacientes com LES (escore SELENA-SLEDAI ≥ 4 na triagem), apesar da terapia padrão. Os estudos deveriam apresentar desfechos de eficácia e segurança para belimumabe e incluir pacientes diagnosticados de acordo com o critério ACR.

O desfecho de eficácia foi a taxa de resposta segundo SRI e o de segurança a frequência de EAs graves, ambos até a semana 52.

Foram incluídos cinco ECRs, dentre os quais BLISS-52 (60), BLISS-76 (61) e BELL113750 (62). Em todos os estudos citados, o uso de belimumabe foi adjuvante à terapia padrão. O escore de qualidade Jadad dos estudos incluídos variou de três a cinco pontos (alta qualidade).

Assim, observou-se que a chance de taxa resposta clínica segundo SRI foi significativamente maior com o uso de belimumabe 10 mg/kg quando comparado ao placebo (OR: 2,63 [intervalo de credibilidade {ICr}: 2,14 a 3,24]. Não foram observadas diferenças significativas entre belimumabe 10 mg/kg e placebo para o desfecho EA grave (OR: 0,87 [ICr: 0,68 a 1,11]).

Os autores ainda reportaram baixa probabilidade de inconsistência na meta-análise. Na análise de *surface under the cumulative ranking curve* (SUCRA) belimumabe 10 mg/kg apresentou maior probabilidade de ser o melhor tratamento para taxa de resposta clínica SRI (belimumabe 10 mg/kg: 0,9174; placebo: 0,000) e com menor risco para EA grave (belimumabe 10 mg/kg: 0,9405; placebo: 0,1782).

Assim, os autores concluíram que belimumabe 10 mg/kg associado à terapia padrão é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com LES ativo, levando a taxa de resposta significativamente maior que placebo e um perfil de segurança similar ao do comparador.

ECRs

BLISS-52

Navarra, 2011 – Estudo pivotal

Navarra *et al.*, 2011 (60), 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 (escore ≥ 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 anti-inflamatórios não esteroidais, 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 11; 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, $p\text{-valor}=0,0002$ na semana 48 e $p\text{-valor}=0,0006$ 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 11). 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 11). 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 11).

Tabela 11. Desfechos primário e secundários.

	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
Flare 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				

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>)				
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. (60) 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 11; 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 11; 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 11; Figura 4C e D).

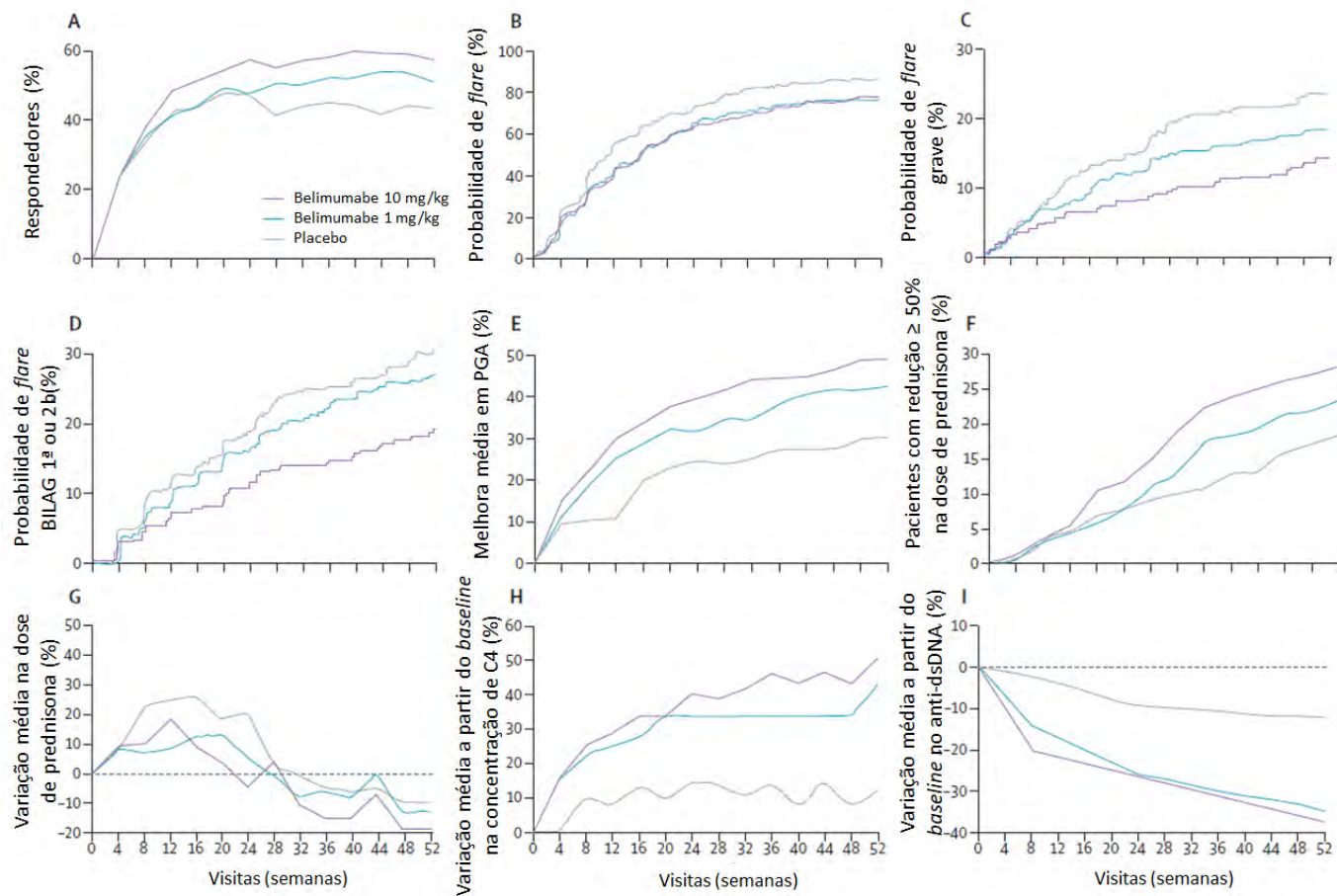
Belimumabe 10 mg/kg resultou em maior redução média absoluta no escore de PGA, representando melhora na semana 24, quando comparado ao placebo (Tabela 11). Na semana 52, significativamente mais pacientes tiveram uma redução de pelo menos 0,3 em seus escores de PGA no grupo belimumabe do que no grupo placebo (Tabela 11). 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 11). 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 11).

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 11).

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 11).

Figura 4. Resultados para desfechos primários e componentes.



Fonte: Navarra, 2011. (60) 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 12). 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 12. 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 maligna	0	0
Infecções		
Todas	194 (67%)	183 (64%)

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 de infusão§

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 (<2×10⁹ L)	12 (4%)	10 (3%)
Neutrófilos (<1×10⁹ L)	11 (4%)	11 (4%)
Linfócitos (<5×10⁸ L)	75 (26%)	73 (25%)
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. (60) 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 (61), 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 $\geq$ 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 $\geq$ 30 UI/mL). Para serem incluídos no BLISS-76, os pacientes obedeceram os mesmos critérios do BLISS-52. (60) 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, anti-inflamatórios não esteroidais 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 plasmaférese 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 ($< \text{versus} \geq 2$ 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 13 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 13 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 13 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 13). 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).

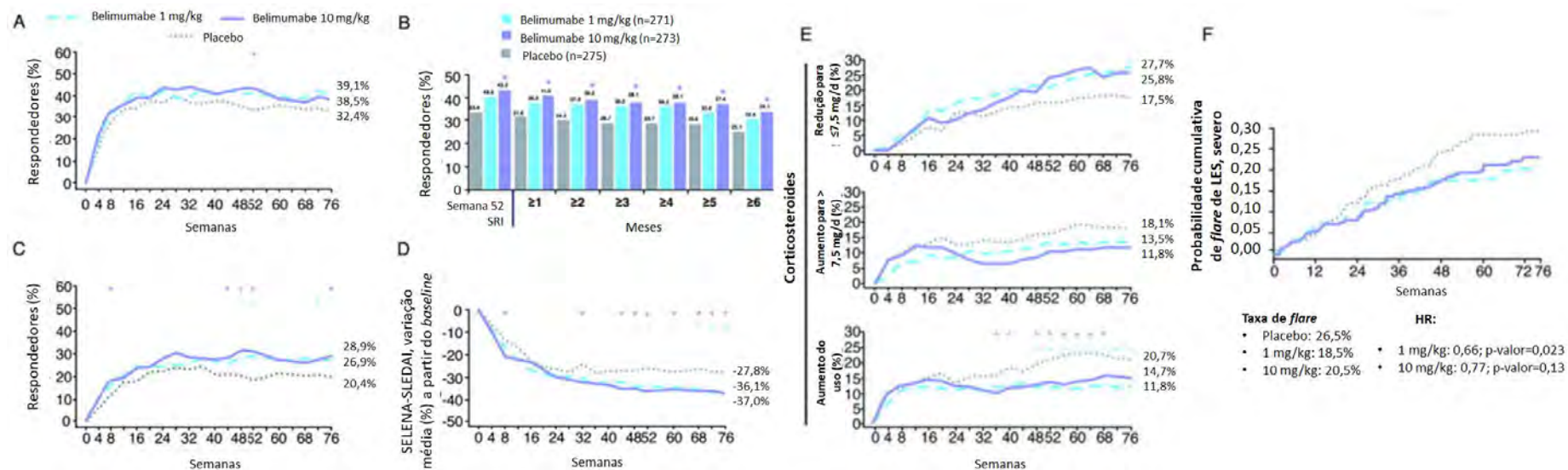
Do total de pacientes, 46% (n=376) estava recebendo prednisona (ou equivalente) $> 7,5$ mg/dia no *baseline*. Maiores proporções de pacientes que receberam belimumabe 10 mg/kg (18%) foram capazes de reduzir os corticosteroides em $\geq 25\%$ e para $\leq 7,5$ mg/dia entre as semanas 40 e 52 em comparação com placebo (13%), mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas (Tabela 13). 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 13 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 13).

Figura 5. Resultados clínicos selecionados: 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. (61) 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 13. Desfechos clínicos e de biomarcadores.

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)

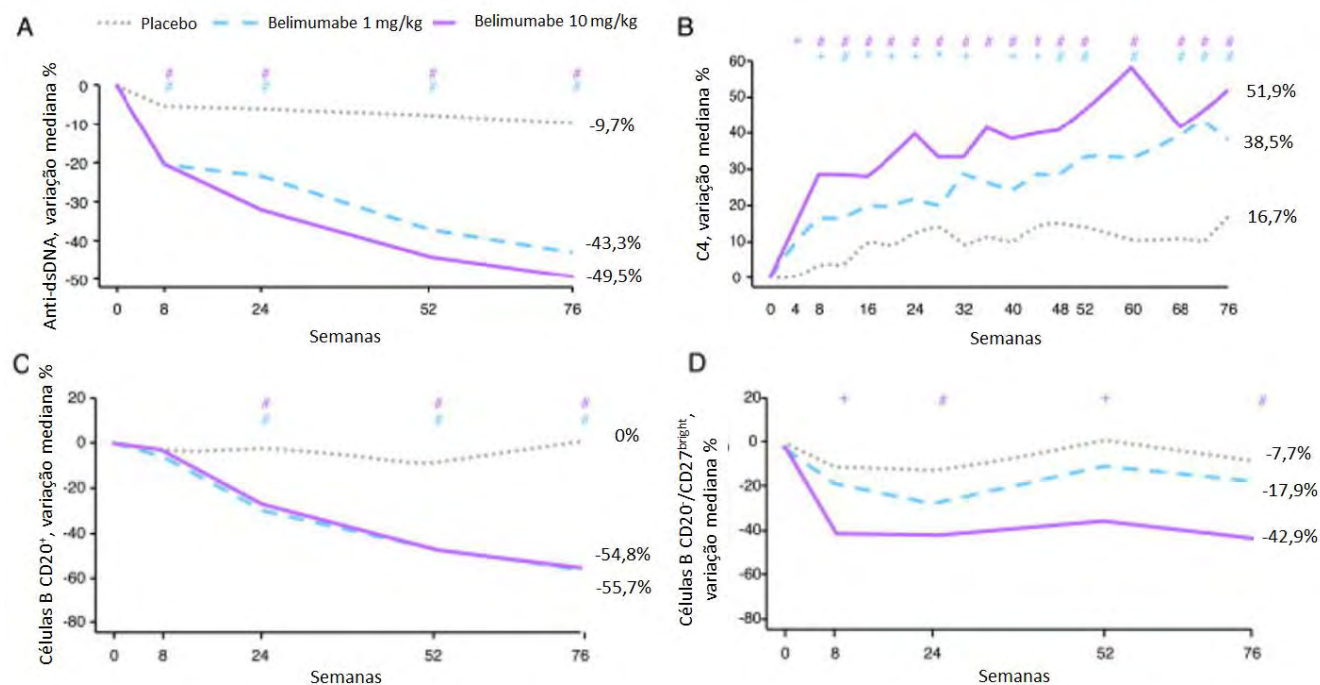
Sem piora por BILAG [¶]	162 (58,9)	173 (63,4)
Sem piora por PGA	160 (58,2)	172 (63,0)
Melhora da pontuação SRI por SELENA-SLEDAI na semana 76, n (%)		
SRI 5, n (%) [#]	60 (21,8)	84 (30,8) [†]
SRI 6, n (%) [#]	56 (20,4)	79 (28,9) [†]
SRI 7, n (%) ^{**}	30/216 (13,9)	47/216 (21,8) [†]
SRI 8, n (%) ^{**}	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 $\geq 25\%$ para $\leq 7,5$ mg/dia nas semanas 40 a 52, n (%)	16/126 (12,7)	21/120 (17,5)
Redução de prednisona até $\geq 25\%$ para $\leq 7,5$ 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) [§]
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. (61) 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 remitiu 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 13). 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: 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. (61) 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 14). 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 14. 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)

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 de infusão^{ll}		
Todas (incluindo hipersensibilidade)	27 (9,8)	37 (13,6)
Que necessitaram intervenção médica ^{ll}	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 ($< 2 \times 10^9$ L)	12 (4,4)	11 (4,0)
Neutrófilos ($< 1 \times 10^9$ L)	20 (7,3)	16 (5,9)
Linfócitos ($< 5 \times 10^8$ 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^{‡‡}		
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. (61) 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 (62), 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 (60) e BLISS-76 (61) com o adendo de que o BELL113750 incluiu apenas pacientes da China, Japão e Coréia 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 *SLE Responder Index-4* (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 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)¹ 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.

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

¹ Compreendeu a população de segurança, com a exclusão de 28 pacientes de um local (devido a questões de conformidade).

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]) (

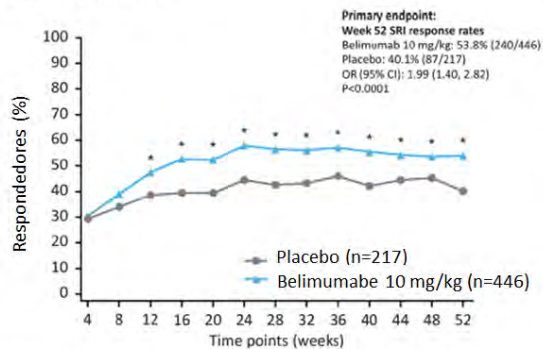
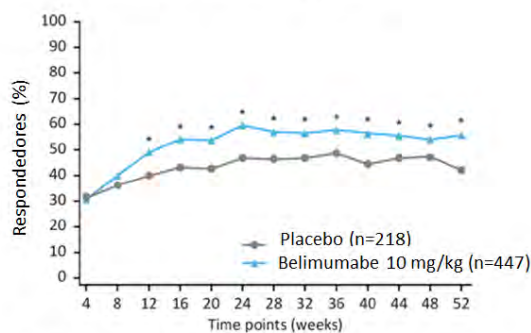
Figura 7D). Em pacientes com uma dose inicial de prednisona > 7,5 mg/dia, houve uma redução significativa no uso de esteroides favorecendo o belimumabe (classificação ANCOVA, p-valor=0,0288). Embora a mediana do número de dias em que a dose equivalente de prednisona tenha sido ≤ 7,5 mg/dia e/ou reduzida 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;

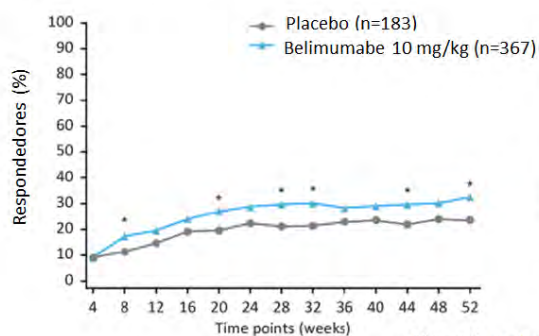
Tabela 15). Em comparação com o grupo placebo, mais pacientes no grupo belimumabe tiveram uma redução da dose de prednisona ≥25% para ≤7,5 mg/dia durante as semanas 40 a 52 (10,9% *versus* 15,6%; OR: 1,68 [IC 95%: 0,95 a 2,96; p-valor=0,0721]). Quanto a duração da resposta SRI na semana 52, uma proporção 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.

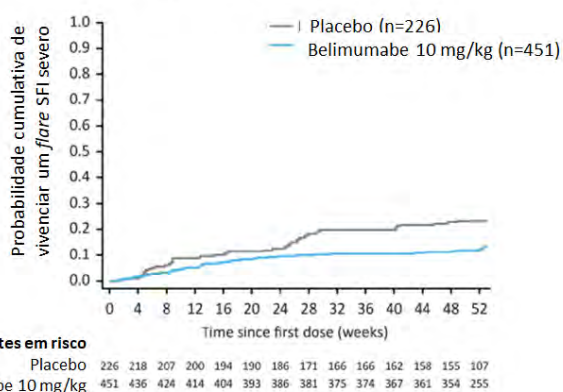
(A) Resposta SRI4

(B) Resposta SELENA-SLEDAI ≥ 4 pontos

(C) Resposta SRI7

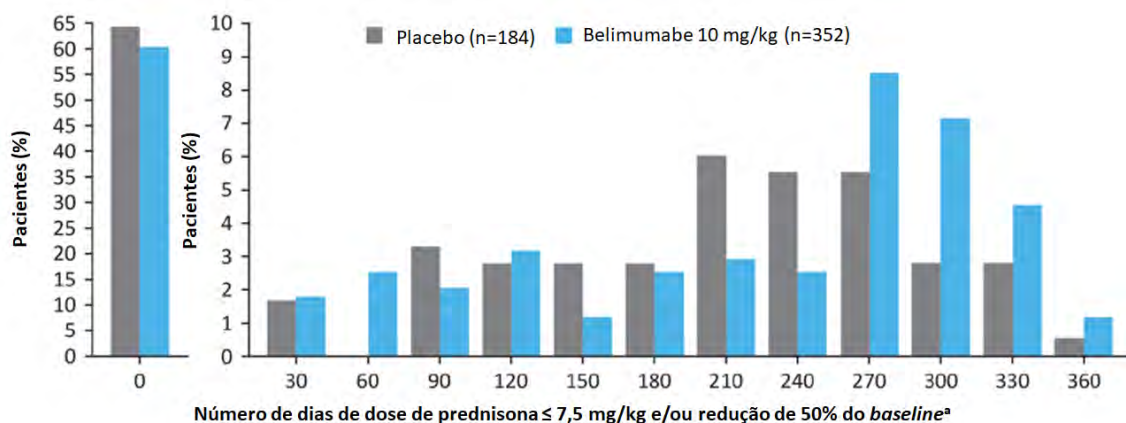


(D) Tempo até o primeiro flare severo



Zhang, 2018. (62) *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. (62) ^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 15. 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 (25º a 75º 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 ≤ 7,5 mg/dia e/ou em 50% a partir do <i>baseline</i> em 52 semanas, mediana (25º a 75º percentil)§	0 (0,0 a 172,0)	0 (0,0 a 213,5)
p-valor		0,0288
Pacientes com redução de prednisona em ≥25% a partir do <i>baseline</i> para ≤7,5 mg/dia durante as semanas 40 a 52, n (%)§	20 (10,9)	55 (15,6)
p-valor		0,0721

Zhang, 2018. (62) 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 16) 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 16). 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 16. 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)
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. (62) 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

Sheik, 2021

Sheik *et al.*, 2021 (63), 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 antidsDNA ≥ 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 (64), conduziram um ECR de fase III/IV (EMBRACE), duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, o qual avaliou a eficácia e a segurança do belimumabe intravenoso 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 MITT² 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.

² 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.

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 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 17). Os EAs foram a principal razão para as retiradas da fase duplo-cega (belimumabe 5,4%; placebo 6,7%).

Tabela 17. 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	111 (33,5)	47 (28,5)	36 (14,9)	20 (17,1)

tratamento				
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 (64) 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.

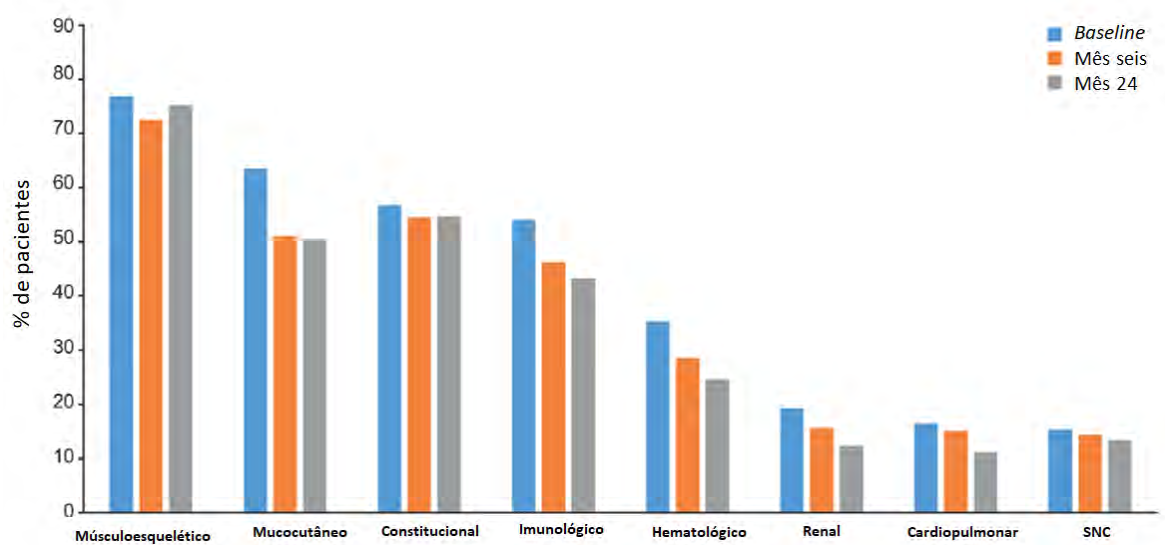
Estudos observacionais

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 (65,67,71,73,75) além de uma análise agrupada desses estudos (74). Os estudos OBSERVE são estudo 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 (65), reportaram os dados do estudo OBSERVE dos Estados Unidos (Tabela 18). 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 clínicas reportadas por $\geq 5\%$ da população ITT.



Fonte: Collins, 2016. (65) ITT: em intenção de tratar; SNC: sistema nervoso central.

Schwartz *et al.*, 2016 (67) reportaram os resultados do OBSERVE na Alemanha, e observaram que 78% e 42% dos pacientes apresentaram resposta clínica de $\geq 20\%$ e $\geq 50\%$ 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 18).

Tuoma *et al.*, 2017 (71), reportaram os dados do OBSERVE 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 $\geq 20\%$, $\geq 50\%$ e $\geq 80\%$ foram observadas em 80,8%, 57,7% e 17,3% dos pacientes, respectivamente (Tabela 18).

Já von Kempis *et al.*, 2019 (73), apresentaram os dados do estudo OBSERVE Suíça. Nesse estudo, as proporções de pacientes com melhora $\geq 20\%$, $\geq 50\%$ e $\geq 80\%$ 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 18).

Babini *et al.*, 2020 (75), reportaram os resultados do estudo OBSERVE Argentina (Tabela 18) 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 (74), 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 18).

Tabela 18. Desfechos dos estudos OBSERVE.

Desfechos	Collins, 2016 (65)	Schwarting,2016 (67)	Touma, 2017 (71)	von Kempis, 2019 (73)	Babini, 2020 (75)	Collins, 2020 (74)
Resposta clínica	Em seis meses • Melhora ≥20%: 88,4% • Melhora ≥50%: 48,7% Entre 18 e 24 meses • Melhora ≥20%: 54,9% • Melhora ≥50%: 32,1%	Em seis meses • Melhora ≥20%: 78% • Melhora ≥50%: 42%	Em seis meses • Piora: 0% • Sem melhora: 1,9% • Melhora <20%: 17,3% • Melhora ≥20%: 80,8% • Melhora ≥50%: 57,7% • Melhora ≥80%: 17,3%	Em seis meses • Melhora <20%: 25% • Melhora ≥20%: 58% • Melhora ≥50%: 23% • Melhora ≥80%: 11%	Em seis meses • Sem melhora: 5% • Melhora <20%:7% • Melhora ≥20%: 88% • Melhora ≥50%: 67% • Melhora ≥80%: 26% Em 12 meses • Sem melhora: 4% • Melhora <20%: 5% • Melhora ≥20%: 89% • Melhora ≥50%: 77% • Melhora ≥80%: 53% Em 18 meses • Sem melhora: 2% • Melhora <20%:0% • Melhora ≥20%: 97% • Melhora ≥50%: 95% • Melhora ≥80%: 66% Em 24 meses • Sem melhora: 0% • Melhora <20%: 0% • Melhora ≥20%: 100% • Melhora ≥50%: 90% • Melhora ≥80%: 80%	Em seis meses • 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	<i>Baseline</i>	-	-	-	-	-

- Doença moderada: 77,6%
- Doença grave: 20,2%

Em seis meses

- Doença moderada: 47,7%
- Doença grave: 2,4%

Em 24 meses

- Doença moderada: 33,1%
- Doença grave: 1,9%

Atividade da doença	SELENA-SLEDAI - média	Variação média a partir do <i>baseline</i> até o mês seis (DP)	Em seis meses:	SELENA-SLEDAI – média (DP)	SELENA-SLEDAI – média (DP)	Variação média a partir do <i>baseline</i> até o mês seis (DP)
	• <i>Baseline</i>: 12,4 • Seis meses: 5,9 • 12 meses: 5,2 • 18 meses: 5,3 • 24 meses: 5,3	• 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)	• 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	• <i>Baseline</i>: 8,0 (5,0) • Seis meses: 3,6 (3,0)	• <i>Baseline</i>: 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	• SLEDAI/SELENA-SLEDAI: -5,7 (4,5)
Manifestações clínicas	-	Artrite (n=66) • Melhora ≥20%: 77,1% • Melhora ≥50%: 56,1% • Melhora ≥80%: 25,6%	Artrite (n=36) • Melhora ≥20%: 88,9% • Melhora ≥50%: 69,4% • Melhora ≥80%: 36,1% Rash (n=24) • Melhora ≥20%: 62,5%	Artrite (n=26) • Melhora ≥20%: 65% • Melhora ≥50%: 38% Fadiga (n=19) • Melhora ≥20%: 42%	Artrite em seis meses • Melhora ≥80%: 48% • Melhora ≥50 a 79%: 29% • Melhora 20 a 49%: 15% • Melhora <20%: 6% • Sem melhora: 2%	Músculoesquelética (n=598) • Melhora ≥50%: 51,8% • Melhora ≥80%:

Aumento dos níveis de anticorpo anti-dsDNA (n=52)

- Melhora ≥20%: 50,0%
- Melhora ≥50%: 21,1%
- Melhora ≥80%: 9,6%

Baixo complemento (n=44)

- Melhora ≥20%: 34,1%
- Melhora ≥50%: 22,7%
- Melhora ≥80%: 9,1%

Fadiga (n=40)

- Melhora ≥20%: 65,0%
- Melhora ≥50%: 25,0%
- Melhora ≥80%: 15,0%

Rash (n=39)

- Melhora ≥20%: 61,5%
- Melhora ≥50%: 51,3%
- Melhora ≥80%: 30,7%

Alopecia (n=22)

- Melhora ≥20%: 59,1%
- Melhora ≥50%: 45,4%
- Melhora ≥80%: 31,8%

- Melhora ≥50%: 50,0%
- Melhora ≥80%: 25,0%

Fadiga (n=15)

- Melhora ≥20%: 80,0%
- Melhora ≥50%: 26,7%
- Melhora ≥80%: 0%

Baixo complemento (n=14)

- Melhora ≥20%: 50,0%
- Melhora ≥50%: 42,9%
- Melhora ≥80%: 21,4%

Alopecia (n=11)

- Melhora ≥20%: 63,6%
- Melhora ≥50%: 54,5%
- Melhora ≥80%: 9,1%

Aumento dos níveis de anticorpo anti-dsDNA (n=11)

- Melhora ≥20%: 45,5%
- Melhora ≥50%: 9,1%
- Melhora ≥80%: 0%

Incapacidade de reduzir corticosteroides (n=10)

- Melhora ≥20%: 90,0%
- Melhora ≥50%: 40,0%
- Melhora ≥80%: 30,0%

Úlceras em mucosas (n=9)

- Melhora ≥20%: 77,8%
- Melhora ≥50%: 66,7%
- Melhora ≥80%: 55,6%

- Melhora ≥50%: 16%

Rash (n=16)

- Melhora ≥20%: 56%
- Melhora ≥50%: 38%

Níveis de anticorpo anti-dsDNA (n=25)

- Melhora ≥20%: 40%
- Melhora ≥50%: 16%

Baixo complemento (n=17)

- Melhora ≥20%: 18%
- Melhora ≥50%: 12%

- Piora: 0%

Artrite em 12 meses

- Melhora ≥80%: 69%
- Melhora ≥50 a 79%: 20%
- Melhora 20 a 49%: 6%
- Melhora <20%: 4%
- Sem melhora: 0%
- Piora: 0%

Artrite em 18 meses

- Melhora ≥80%: 92%
- Melhora ≥50 a 79%: 0%
- Melhora 20 a 49%: 0%
- Melhora <20%: 0%
- Sem melhora: 4%
- Piora: 0%

Artrite em 24 meses

- Melhora ≥80%: 81%
- Melhora ≥50 a 79%: 14%
- Melhora 20 a 49%: 0%
- Melhora <20%: 5%
- Sem melhora: 0%
- Piora: 0%

Rash em seis meses

- Melhora ≥80%: 46%
- Melhora ≥50 a 79%: 13%
- Melhora 20 a 49%: 27%
- Melhora <20%: 8%
- Sem melhora: 4%
- Piora: 2%

Rash em 12 meses

- Melhora ≥80%: 63%
- Melhora ≥50 a 79%: 17%

Mucocutânea (n=490)

- Melhora ≥50%: 54,7%

Músculoesquelética (n=127)

- Melhora ≥50%: 55,1%

Proteinúria (n=7)

- Melhora $\geq 20\%$: 28,6%
- Melhora $\geq 50\%$: 14,3%
- Melhora $\geq 80\%$: 0%

Leucopenia (n=7)

- Melhora $\geq 20\%$: 14,3%
- Melhora $\geq 50\%$: 14,3%

Melhora $\geq 80\%$: 0%

- Melhora 20 a 49%: 7%
- Melhora $< 20\%$: 11%
- Sem melhora: 2%
- Piora: 0%

Rash em 18 meses

- Melhora $\geq 80\%$: 50%
- Melhora ≥ 50 a 79%: 41%
- Melhora 20 a 49%: 9%
- Melhora $< 20\%$: 0%
- Sem melhora: 0%
- Piora: 0%

Rash em 24 meses

- Melhora $\geq 80\%$: 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>
	• <i>Baseline</i>: 77,0% • Seis meses: 70,1% • 12 meses: 55,1% • 18 meses: 51,9% • 24 meses: 50,9%	• Seis meses antes do início de belimumabe: 89% • <i>Baseline</i>: 84% • Seis meses de belimumabe: 92%	• Descontinuaram: 11,4% • Reduziram a dose: 59,1% • Sem alterações: 22,7% • Aumentaram a dose: 6,8%	• Descontinuaram: 5% • Iniciaram o uso: 2% • Reduziram a dose: 67% • Sem alterações na dose: 21% • Aumentaram a dose: 5%	• <i>Baseline</i>: 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> $< 0,001$ • 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> $< 0,001$	• Descontinuaram: 7,55% • Reduziram a dose: 70,6% • Sem alterações na dose: 18,7% • Aumentaram a dose: 3,2% • Variação média da dose a partir do
	Dose média – mg/dias • <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 • Seis meses antes do início de belimumabe: 2% • <i>Baseline</i>: 1%	Variação média da dose (DP) em seis meses: -5,8 (8,9)	Dose média – mg/dias • <i>Baseline</i>: 11,6 • Seis meses de belimumabe: 5,9		

		• Seis meses de belimumabe: 0% Dose média – mg/dias • Seis meses antes do início de belimumabe: 11,7 • <i>Baseline</i>: 13,7 • Seis meses de belimumabe: 7,6			<i>baseline</i> até o mês seis (DP) - mg/dia: - 8,5 (10,7)	
Segurança	-	-	• 12 pacientes reportaram 17 EAs • EAs mais frequentes: sinusite (n=3), diarreia (n=1) e cefaleia (n=2)	• 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 sete artigos reportaram dados de estudos observacionais e serão brevemente descritos abaixo. (66,68–70,72,76,77)

Em estudo observacional prospectivo publicado por Scheinberg *et al.*, 2016 (66), 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 (Tabela 19).

Em estudo publicado por Iaccarino *et al.*, 2017 (68), 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 (Tabela 19).

Parodis *et al.*, 2017 (69) 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 (Tabela 19).

Já Sthoeger *et al.*, 2017 (70), avaliaram o uso de belimumabe em 36 pacientes com LES ativo por um ano (Tabela 20), 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 (72), 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 (Tabela 20). 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 (76), 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 (Tabela 20).

Gatto *et al.*, 2020 (77), 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 (Tabela 20). 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.

Tabela 19. Resumo dos desfechos dos estudos observacionais – parte um.

Desfechos		Scheinberg, 2016 (66)	Iaccarino, 2017 (68)	Parodis, 2017 (69)
Flares		-	• % de pacientes com <i>flares</i>: 22,4% Taxa de <i>flare</i> por 100 pacientes • 12 meses antes de belimumabe: 78 • 12 meses depois de belimumabe: 26; p-valor<0,001 • 24 meses antes de belimumabe: 150 • 24 meses depois de belimumabe: 44; p-valor<0,001	-
Atividade da doença	SLEDAI – média (DP)	• <i>Baseline</i>: 12 (3,0) • 12 meses: 2,5 (2,5); p-valor<0,01	SLEDAI-2K – média (DP)	mcSLEDAI-2K – média
	Anticorpo anti-dsDNA – média (DP) em U	• <i>Baseline</i>: 1.600 (42) • 12 meses: 80 (30); p-valor>0,05	Escore DAS-28 – média (DP)	• <i>Baseline</i>: 2,3 • Seis meses: 1,1; p-valor<0,001 • 12 meses: 0,9; p-valor<0,001
	C3 – média (DP) em mg/dL	• <i>Baseline</i>: 72 (18) • 12 meses: 82 (11); p-valor>0,05	Atividade CLASI – mediana (amplitude)	Escore CLASI de atividade – média
	C4 – média (DP em mg/dL	• <i>Baseline</i>: 8 (5) • 12 meses: 18 (3); p-valor<0,005	• <i>Baseline</i>: 5 (1 a 14) • 24 meses: 0,5 (0 a 6); p-valor<0,05	• <i>Baseline</i>: 8,4 • Seis meses: 5,1; p-valor<0,001 • 12 meses: 3,3; p-valor<0,001
			C3 – média (DP) em mg/dL	Escore CLASI de dano – média
			• <i>Baseline</i>: 0,68 (0,17) • 24 meses: 0,76 (0,19)	• <i>Baseline</i>: 8,4 • Seis meses: 5,1; p-valor=0,655 • 12 meses: 3,3; p-valor=0,105
			C4 – média (DP) em mg/dL	Contagem de articulações sensíveis (DAS-28) – média
			• <i>Baseline</i>: 0,11 (0,05) • 24 meses: 0,14 (0,05)	• <i>Baseline</i>: 5,7 • Seis meses: 2,7; p-valor<0,001 • 12 meses: 1,0; p-valor=0,001
			Anticorpo anti-dsDNA (ELISA) – média (DP) em U/L	Contagem de articulações edemaciadas (DAS-28) – média
			• <i>Baseline</i>: 587 (1.111) • 24 meses: 124 (143)	• <i>Baseline</i>: 3,6 • Seis meses: 0,7; p-valor<0,001 • 12 meses: 0,7; p-valor=0,001

			Anticorpo anti-dsDNA (Farr) – média (DP) em UI/mL • <i>Baseline</i>: 102,4 (201,0) • 24 meses: 29,9 (26,1) Proteinúria em 24 horas – média (DP) em mg/dL • <i>Baseline</i>: 1,27 (0,68) • 24 meses: 0,70 (0,77) Creatinina – média (DP) em mmoles/L • <i>Baseline</i>: 67,83 (24,80) • 24 meses: 65,86 (18,18) Leucócitos – média (DP) em mm³ • <i>Baseline</i>: 2.588 (910) • 24 meses: 4.485 (21,2)	
Uso de corticosteroides	Dose média (DP) – mg		Dose média de prednisona (DP) – mg/dia • <i>Baseline</i>: 11,2 (6,6) • 24 meses: 5,1 (5,3); p-valor<0,001	-
Acúmulo de dano	-		SDI – média (DP) • Cinco anos antes do uso de belimumabe: 0,54 (0,88) • <i>Baseline</i>: 0,81 (1,03) • 24 meses: 0,81 (1,03); p-valor<0,001	-
Segurança	• Os EAs comuns náusea, diarreia e febre <u>não</u> foram observados nesses pacientes		• EAs não graves¹: 65,7% ▪ EAs infecciosos¹: 50,7% ▪ EAs não infecciosos: 38,8% ▪ Reações a infusões: 3,0% ▪ Reações de hipersensibilidade: 19,4% • EAs graves¹: 3,0% ▪ Trombose venosa profunda: 1,5% ▪ Pneumonite: 1,5% • Óbitos¹: 0%	-

Fonte: elaboração própria. ¹ Proporção de pacientes com EA. mcSLEDAI-2K: soma dos descritores mucocutâneos do *Systemic Lupus Erythematosus* disease activity index; SRI-4: Responder Index-4; SLEDAI-2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus disease activity index*; SELENA: “*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus*”

National Assessment'' modification of SLEDAI; EA: evento adverso; DP: desvio padrão; DAS-28: Disease Activity Score-28 joints; CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Area and Severity; SRI: SLE Responder Index; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics /American College of Rheumatology damage index.

Tabela 20. Resumo dos desfechos dos estudos observacionais – parte dois.

Desfechos	Sthoeger, 2017 (70)	Iaccarino, 2018 (72)	Fernandes, 2020 (76)	Gatto, 2020 (77)
Resposta clínica	Em um ano • Remissão clínica completa: 69,4% • Remissão clínica parcial: 16,6% • Resposta clínica suficiente: 13,9%	SRI-4 alcançado • Em 12 meses: 77,0% • Em 24 meses: 68,7%	SRI alcançado • Em seis meses: 51,9% • Em 12 meses: 60% • Em 24 meses: 91,7%	SRI-4 alcançado • <i>Baseline</i>: 14,4% • Em seis meses: 55,6%% • Em 12 meses: 71,7%% • Em 24 meses: 75,2% • Em 36 meses: 78,9% • Em 48 meses: 75,8%
Flares	-	Média de flares por paciente (DP) • 12 meses antes de belimumabe: 1,00 (0,81) • 12 meses depois de belimumabe: 0,39 (0,56); p-valor<0,001 • 24 meses antes de belimumabe: 1,41 (1,25) • 24 meses depois de belimumabe: 0,53 (0,83); p-valor<0,001	-	Taxa de flare por 100 pacientes/ano • 12 meses antes de belimumabe: 139 • 12 meses depois de belimumabe: 42; p-valor<0,001 • 24 meses antes de belimumabe: 102 • 24 meses depois de belimumabe: 31; p-valor<0,001 • 36 meses antes de belimumabe: 86 • 36 meses depois de belimumabe: 33; p-valor<0,001 • 48 meses antes de belimumabe: 78 • 48 meses depois de belimumabe: 34; p-valor<0,001
Atividade da doença	-	SLEDAI-2K – média (DP) • <i>Baseline</i>: 8,3 (3,3) • 24 meses: 4,0 (2,8); p-valor<0,001	SELENA-SLEDAI – média (DP) • <i>Baseline</i>: 8,2 (3,9) • Em seis meses: 3,8 (2,2); p-valor<0,001 • Em 12 meses: 4,1 (3,2); p-valor<0,001	SLEDAI-2K – média (DP) • <i>Baseline</i>: 9,28 (3,75) • 48 meses: 3,20 (2,64); p-valor<0,001

Escore DAS-28 – média (DP)

- *Baseline*: 4,2 (1,1)
- 24 meses: 1,8 (1,0); p-valor<0,001

Atividade CLASI – mediana (amplitude)

- *Baseline*: 4 (2 a 8)
- 24 meses: 0 (0 a 4); p-valor<0,05

C3 – média (DP) em g/L

- *Baseline*: 0,71 (0,21)
- 24 meses: 0,83 (0,2); p-valor<0,001

C4 – média (DP) em g/L

- *Baseline*: 0,11 (0,06)
- 24 meses: 0,16 (0,07); p-valor=0,002

Anticorpo anti-dsDNA (ELISA) – média (DP) em U/L

- *Baseline*: 376,1 (768,2)
- 24 meses: 124,8 (135,7); p-valor=0,076

Anticorpo anti-dsDNA (Farr) – média (DP) em UI/mL

- *Baseline*: 97,1 (194,4)
- 24 meses: 21,1 (23,4)

Proteinúria em 24 horas – média (DP) em mg/dL

- *Baseline*: 1,13 (0,73)
- 24 meses: 0,54 (0,60); p-valor=0,002

- Em 24 meses: 3,1 (1,6); p-valor=0,002

Fadiga EVA – média (DP)

- *Baseline*: 5,21 (2,99)
- 48 meses: 2,42 (2,95); p-valor<0,001

Anticorpo anti-dsDNA (ELISA) – mediana (intervalo interquartil) em KUI/mL

- *Baseline*: 91 (33,3 a 296,0)
- 48 meses: 0 (0 a 11); p-valor=0,015

Anticorpo anti-dsDNA (Farr) – mediana (intervalo interquartil) em UI/mL

- *Baseline*: 25,6 (9,0 a 81,8)
- 48 meses: 15 (6,8 a 28); p-valor=0,007

C3 – média (DP) em g/L

- *Baseline*: 73,40 (21,99)
- 48 meses: 94,19 (23,52); p-valor<0,001

C4 – média (DP) em g/L

- *Baseline*: 12,03 (8,47)
- 48 meses: 17,78 (7,84); p-valor<0,001

Proteinúria em 24 horas – média (DP) em mg/dL

- *Baseline*: 1,37 (1,09)
- 48 meses: 0,32 (0,47); p-valor=0,006

Escore DAS-28 – média (DP)

- *Baseline*: 4,13 (1,07)
- 48 meses: 1,65 (1,35); p-valor<0,001

Atividade CLASI – mediana (amplitude)

- *Baseline*: 4 (2 a 7,5)
- 48 meses: 0 (0 a 0,5); p-valor<0,001

Manifestações clínicas	% de pacientes com anticorpo anti-dsDNA • <i>Baseline</i>: 83,3% • 12 meses: 52%; p-valor=0,0001 % de pacientes com baixo complemento • <i>Baseline</i>: 77,7% • 12 meses: 50%; p-valor=0,00013		Anticorpo anti-dsDNA (ELISA) – média (DP) em UI/L • <i>Baseline</i>: 255,8 (277,4) • Em seis meses: 175,5 (189,0); p-valor=0,015 • Em 12 meses: 177,4 (333,9); p-valor=0,031 • Em 24 meses: 111,4 (129,1); p-valor=0,001 C3 – média (DP) em mg/dL • <i>Baseline</i>: 82,68 (28,8) • Em seis meses: 89,6 (27,1); p-valor=0,223 • Em 12 meses: 94,6 (25,8); p-valor=0,018 • Em 24 meses: 100,9 (36,9); p-valor=0,139	
Uso de corticosteroides	Uso de corticosteroides (prednisona em dose ≥10 mg/dia) • <i>Baseline</i>: 100% • 12 meses: 27,7%; p-valor=0,0001	Dose média de prednisona (DP) – mg/dia • <i>Baseline</i>: 11,1 (7,6) • 24 meses: 4,2 (3,8); p-valor<0,001	Dose média de prednisona (DP) – mg/dia • <i>Baseline</i>: 10,8 (5,1) • Em seis meses: 7,5 (3,9); p-valor=0,001 • Em 12 meses: 6,6 (3,8); p-valor<0,001 • Em 24 meses: 6,5 (3,3); p-valor<0,017	Dose média de prednisona (DP) – mg/dia • <i>Baseline</i>: 10,61 (8,61) • 48 meses: 3,55 (4,61); p-valor<0,001
Acúmulo de dano		SDI – média (DP) • Cinco anos antes do uso de belimumabe: 0,59 (0,91) • <i>Baseline</i>: 0,85 (1,11); p-valor<0,001 • 24 meses: 0,86 (1,27); p-valor=0,083		• Taxa de eventos de dano por 10 pessoas-ano: 0,54
Segurança	• Cefaleia: 5,5% • Infecções: 11,1% (três casos de herpes zoster e um de pneumonia)	• EAs não graves¹: 97,8% ▪ EAs infecciosos: 60,3% ▪ EAs não infecciosos: 18,5% • Reações a infusões: 1,1% • Reações de hipersensibilidade: 17,9%	• % de pacientes com EAs: 13,2% (três infecções, um infarto agudo do miocárdio, um câncer de mama.	• EAs não graves¹: 92,62% ▪ EAs infecciosos: 83,27% ▪ EAs não infecciosos: 29,01% • Reações a infusões: 2,79% • Reações de hipersensibilidade: 13,55% • EAs graves¹: 20,66%

- EAs graves¹: 2,2%
 - EA graves infecciosos: 0,2%
 - EA graves não infecciosos: 2,0%
 - Óbitos¹: 0%
- EA graves infecciosos: 28,57%
 - EA graves não infecciosos: 80,36%

Fonte: elaboração própria. ¹ Proporção de pacientes com EA. mcSLEDAI-2K: soma dos descritores mucocutâneos do *Systemic Lupus Erythematosus* disease activity index; SRI-4: Responder Index-4; SLEDAI-2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus disease activity index*; SELENA: “*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment*” modification of SLEDAI; EA: evento adverso; DP: desvio padrão; DAS-28: *Disease Activity Score-28 joints*; CLASI: *Cutaneous Lupus Erythematosus Area and Severity*; SRI: *SLE Responder Index*; SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics /American College of Rheumatology damage index*.

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.

Já os desfechos dos estudos observacionais foram classificados pelo GRADE como qualidade muito baixa, visto que o risco de viés foi considerado elevado.

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 21. 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 21. 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
Estudos observacionais	
Resposta clínica	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Atividade da doença	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Uso de corticosteroides	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Flares	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Manifestações clínicas	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Drug Survival	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa

Fonte: Elaboração própria. ECRs: ensaios clínicos randomizados

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

Tabela 22. Resumo das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas.

Autor, data	Kandala, 2013 (56)	Wei, 2016 (57)	Shamliyan, 2017 (58)	Lee, 2018 (59)
Resultados principais	<u>Eficácia</u> <u>Resposta SRI na semana 52– belimumabe versus placebo</u> • OR (IC 95%): 1,63 (1,27 a 2,09)	<u>Eficácia</u> <u>Resposta SRI – belimumabe versus placebo</u> • OR (IC 95%): 1,49 (1,26 a 1,77); p-valor<0,001	<u>Eficácia</u> <u>Mortalidade nas semanas 52 a 80– belimumabe versus placebo</u> • RR (IC 95%): 0,3 (0,0 a 8,1)	<u>Eficácia</u> <u>Resposta SRI - belimumabe versus placebo</u> • OR (ICr 95%): 2,63 (2,14 a 3,24)
	<u>Melhora de quatro pontos no SLEDAI na semana 52– belimumabe versus placebo</u> • OR (IC 95%): 1,63 (1,28 a 2,05)	<u>Segurança</u> <u>EAs – belimumabe versus placebo</u> • OR (IC 95%): 1,08 (0,83 a 1,39); p-valor=0,573	<u>Resposta SRI na semana 52– belimumabe versus placebo</u> • RR (IC 95%): 1,31 (1,15 a 1,49)	<u>Segurança</u> <u>EAs graves - belimumabe versus placebo</u> OR (ICr 95%): 0,87 (0,68 a 1,11)
	<u>Ausência de piora no PGA em 52 semanas– belimumabe versus placebo</u> • OR (IC 95%): 1,5 (1,16 a 1,95)	<u>EAs graves – belimumabe versus placebo</u> • OR (IC 95%): 1,07 (0,88 a 1,29); p-valor=0,506	<u>Flare grave na semana 52– belimumabe versus placebo</u> • RR (IC 95%): 0,6 (0,5 a 0,9)	
	<u>Redução no uso de corticosteroides entre as semanas 40 e 52– belimumabe versus placebo</u> • OR (IC 95%): 1,52 (1 a 2,42)		<u>Redução da dose de corticosteroides em 52 semanas– belimumabe versus placebo</u> • RR (IC 95%): 1,5 (1,1 a 2,1)	
	<u>Ausência de novo BILAG 1A/2B em 52 semanas – belimumabe versus placebo</u> • OR (IC 95%): 1,37 (1,04 a 1,81)		<u>Redução do escore SELENA-SLEDAI em pelo menos quatro pontos em 52 semanas– belimumabe versus placebo</u> 	

Tempo até o primeiro flare em 52 semanas– belimumabe versus placebo

- HR (IC 95%): 1,2 (0,99 a 1,47)

Tempo até o primeiro flare grave em 52 semanas– belimumabe versus placebo

- HR (IC 95%): 1,56 (1,23 a 1,96)

Segurança

EAs – belimumabe versus placebo

- ORs não atingiram significância estatística entre grupos.

- RR (IC 95%): 1,3 (1,1 a 1,5)

Segurança

EAs graves (≥ 1) - belimumabe versus placebo

- 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; ECRs: ensaios clínicos randomizados. ²Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base.

Tabela 23. Resumo dos ECRs incluídos.

Autor, data	Navarra, 2011 (60)	Furie, 2011 (61)	Zhang, 2018 (62)	Sheikh, 2021(63)	Ginzler, 2021(64)
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>
	• Belimumabe: 58% • Placebo: 44% • OR (IC 95%): 1,83 (1,30 a 2,59); p-valor=0,0006	• Belimumabe: 43,2% • Placebo: 33,5% • p-valor < 0,05	• Belimumabe: 53,8% • Placebo: 40,1% • OR (IC 95%): 1,99 (1,40 a 2,82); p-valor<0,0001	• Belimumabe: 0,5% • Placebo: 0,4% • Diferença (IC 95%): 0,10% (-0,31 a 0,51)	• 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>
	• Belimumabe: 58% • Placebo: 46% • OR (IC 95%): 1,71 (1,21 a 2,41); p-valor=0,0024	• Belimumabe: 46,5% • Placebo: 35,3% • p-valor< 0,01	• Belimumabe: 55,7% • Placebo: 42,2% • OR (IC 95%): 2,00 (1,41 a 2,83); p-valor=0,0001	• 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>
	• Belimumabe: 81% • Placebo: 73% • OR (IC 95%): 1,62 (1,09 a 2,42); p-valor=0,0181	• Belimumabe: 69,2% • Placebo: 65,5%	• Belimumabe: 15,6% • Placebo: 10,9% • OR (IC 95%): 1,68 (0,95 a 2,96); p-valor=0,0721	• 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>
	• Belimumabe: 80% • Placebo: 69% • OR (IC 95%): 1,74 (1,18 a 2,55); p-valor=0,0048	• Belimumabe: 69,6% • Placebo: 62,9%	• Belimumabe: 12,0% • Placebo: 22,1% • HR (IC 95%): 0,50 (0,34 a 0,73); p-valor=0,0004	• Belimumabe: 0,20% • Placebo: 0,15% • Diferença (IC 95%): 0,05% (-0,21 a 0,31)	• Belimumabe: 10,9% • Placebo: 18,8%
		<u>Redução de prednisona ≥ 25% para ≤ 7,5 mg/d nas semanas 40 a 52</u>		<u>Outras malignidades</u>	<u>Mortes</u>
		• Belimumabe: 17,5% • Placebo: 12,7%			• Belimumabe: 0,6% • Placebo: 0
					<u>Segurança (fase aberta)</u>
					<u>EAs</u>

Redução de prednisona $\geq 25\%$ para $\leq 7,5$ mg/d nas semanas 40 a 52

- Belimumabe: 19%
- Placebo: 12%
- OR (IC 95%): 1,75 (0,99 a 3,08); p-valor=0,0526

QVRS (Escore SF-36 [PCS], variação absoluta a partir do baseline) – semana 52 (média dos mínimos quadrados, EP)

- Belimumabe: 4,19 (0,60)
- Placebo: 2,84 (0,60)
- OR (IC 95%): 1,35 (0,17 a 2,54); p-valor=0,0247

SFI grave – pacientes com flare

- Belimumabe: 14%
- Placebo: 66 23%
- OR (IC 95%): 0,57 (0,39 a 0,85); p-valor=0,0055

Segurança

EAs

- Belimumabe: 92%
- Placebo: 92%

EAs graves

- Belimumabe: 14%
- Placebo: 13%

Mortes

- Belimumabe: 1%

Pacientes com flare das semanas 24 a 76

- Belimumabe: 15,7%
- Placebo: 21,8%
- HR (IC 95%): 0,70 (0,46 a 1,07)

Segurança

EAs

- Belimumabe: 92,7%
- Placebo: 92,0%

EAs graves

- Belimumabe: 22,3%
- Placebo: 19,6%

Mortes

- Belimumabe: 0,4%
- Placebo: 0

Segurança

EAs

- Belimumabe: 74,9%
- Placebo: 75,7%

EAs graves

- Belimumabe: 12,3%
- Placebo: 18,3%

Mortes

- Belimumabe: 0
- Placebo: 0,4%

- Belimumabe: 0,25%
- Placebo: 0,25%
- Diferença (IC 95%): 0,00% (-0,31 a 0,31)

Reações de infusão e hipersensibilidade graves

- Belimumabe: 0,40%
- Placebo: 0,10%
- Diferença (IC 95%): 0,30% (-0,01 a 0,61)

Depressão grave - %

- Belimumabe: 0,35%
- Placebo: 0,05%
- Diferença (IC 95%): 0,30% (0,02 a 0,58)

Suicídio emergente do tratamento

- Belimumabe: 1,42%
- Placebo: 1,16%
- Diferença (IC 95%): 0,26% (-0,44 a 0,96)

Suicídio e automutilação avaliados pelo patrocinador

- Belimumabe: 0,75%
- Placebo: 0,25%
- Diferença *post-hoc* (IC 95%): 0,50% (0,06 a 0,94)

- Belimumabe: 62,8%%
- Placebo-belimumabe: 66,7%

EAs graves

- Belimumabe: 5,4%
- Placebo-belimumabe: 5,1%

Mortes

- Belimumabe: 0
- Placebo-belimumabe: 0

• 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; 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.

Tabela 24. Estudos completos incluídos para análise (estudos observacionais – resumo dos estudos OBSERVE).

Autor, data	Collins, 2016 (65)	Schwartz, 2016 (67)	Touma, 2017 (71)	von Kempis, 2019 (73)	Babini, 2020 (75)	Collins, 2020 (74)
Resultados principais	<u>Resposta clínica</u> Em seis meses • Melhora ≥20%: 88,4% • Melhora ≥50%: 48,7% Entre 18 e 24 meses • Melhora ≥20%: 54,9% Melhora ≥50%: 32,1% <u>Atividade da doença</u> SELENA-SLEDAI - média • Baseline: 12,4 • Seis meses: 5,9 • 12 meses: 5,2 • 18 meses: 5,3 • 24 meses: 5,3 <u>Uso de corticosteroides</u> Dose média – mg/dias • Baseline: 19,9 • Seis meses: 8,4 • 12 meses: 6,3 • 18 meses: 6,5 • 24 meses: 6,1	<u>Resposta clínica</u> Em seis meses • Melhora ≥20%: 78% • Melhora ≥50%: 42% <u>Atividade da doença</u> Variação média a partir do baseline até o mês seis (DP) • 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) <u>Uso de corticosteroides</u> Dose média – mg/dias • Seis meses antes do início de belimumabe: 11,7 • Baseline: 13,7 • Seis meses de belimumabe: 7,6	<u>Resposta clínica</u> Em seis meses • Melhora ≥20%: 80,8% • Melhora ≥50%: 57,7% • Melhora ≥80%: 17,3% <u>Atividade da doença</u> Em seis meses: • 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 <u>Uso de corticosteroides</u> • Variação média da dose (DP) em seis meses: -5,8 (8,9) <u>Segurança</u> • 12 pacientes reportaram 17 EAs • EAs mais frequentes: sinusite/infecção sinusal (n=3), diarreia (n=1) e cefalalgia (n=2)	<u>Resposta clínica</u> Em seis meses • Melhora <20%: 25% • Melhora ≥20%: 58% • Melhora ≥50%: 23% • Melhora ≥80%: 11% <u>Atividade da doença</u> SELENA-SLEDAI – média (DP) • Baseline: 8,0 (5,0) • Seis meses: 3,6 (3,0) <u>Uso de corticosteroides</u> Dose média – mg/dias • Baseline: 11,6 • Seis meses de belimumabe: 5,9 <u>Segurança</u> • Dois EAs graves foram reportados: um câncer de mama (avaliado como possivelmente relacionado o uso de belimumabe) e um	<u>Resposta clínica</u> Em seis meses • Melhora ≥20%: 88% • Melhora ≥50%: 67% • Melhora ≥80%: 26% Em 12 meses • Melhora ≥20%: 89% • Melhora ≥50%: 77% • Melhora ≥80%: 53% Em 18 meses • Melhora ≥20%: 97% • Melhora ≥50%: 95% • Melhora ≥80%: 66% Em 24 meses • Melhora ≥20%: 100% • Melhora ≥50%: 90% • Melhora ≥80%: 80% <u>Atividade da doença</u> SELENA-SLEDAI – média (DP) • Baseline: 11,21 (6,07) • Seis meses: 4,76 (4,16); p-valor versus baseline <0,001	<u>Resposta clínica</u> Em seis meses • Melhora <20%: 12,5% • Melhora ≥20%: 82,8% • Melhora ≥50%: 48,1% • Melhora ≥80%: 12,9% <u>Atividade da doença</u> Variação média a partir do baseline até o mês seis (DP) • SLEDAI/SELENA-SLEDAI: -5,7 (4,5) <u>Uso de corticosteroides</u> • Variação média da dose a partir do baseline até o mês seis (DP) - mg/dia: -8,5 (10,7)

câncer de próstata (avaliado como não relacionado ao belimumabe)

- 12 meses: 3,77 (4,41); p-valor *versus baseline* <0,001
- 18 meses: 3,86 (3,38); p-valor *versus baseline* <0,001
- 24 meses: 2,17 (2,18); p-valor *versus baseline* <0,001

Uso de corticosteroides

Dose média (DP) – mg/dias

- *Baseline*: 11,59 (11,90)
- Seis meses: 6,45 (5,19); p-valor *versus baseline* <0,001
- 12 meses: 5,19 (5,99); p-valor *versus baseline* <0,001
- 18 meses: 5,17 (3,31); p-valor *versus baseline* <0,001
- 24 meses: 4,78 (3,63); p-valor *versus baseline* <0,001

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.

Tabela 25. Estudos completos incluídos para análise (estudos observacionais).

Autor, data	Scheinberg, 2016 (66)	Iaccarino, 2017 (68)	Parodis, 2017 (69)	Sthoeger, 2017 (70)	Iaccarino, 2018 (72)	Fernandes, 2020 (76)	Gatto, 2020 (77)
Resultados principais	<u>Atividade da doença</u> SLEDAI – média (DP) • <i>Baseline</i> : 12 (3,0) • 12 meses: 2,5 (2,5); p-valor<0,01 Anticorpo anti-dsDNA – média (DP) em U • <i>Baseline</i> : 1.600 (42) • 12 meses: 80 (30); p-valor>0,05 C3 – média (DP) em mg/dL • <i>Baseline</i> : 72 (18) • 12 meses: 82 (11); p-valor>0,05 C4 – média (DP) em mg/dL • <i>Baseline</i> : 8 (5) • 12 meses: 18 (3); p-valor<0,005 <u>Uso de corticosteroides</u> Dose média (DP) – mg • <i>Baseline</i> : 30 (12,5)	<u>Atividade da doença</u> SLEDAI-2K – média (DP) • <i>Baseline</i> : 8,7 (3,8) • 24 meses: 4,8 (2,5); p-valor<0,001 Escore DAS-28 – média (DP) • <i>Baseline</i> : 4,03 (1,09) • 24 meses: 2,29 (1,25); p-valor<0,001 Atividade CLASI – mediana (amplitude) • <i>Baseline</i> : 5 (1 a 14) • 24 meses: 0,5 (0 a 6); p-valor<0,05 C3 – média (DP) em mg/dL • <i>Baseline</i> : 0,68 (0,17) • 24 meses: 0,76 (0,19) C4 – média (DP) em mg/dL • <i>Baseline</i> : 0,11 (0,05) • 24 meses: 0,14 (0,05)	<u>Atividade da doença</u> mcSLEDAI-2K – média • <i>Baseline</i> : 2,3 • Seis meses: 1,1; p-valor<0,001 • 12 meses: 0,9; p-valor<0,001 Escore CLASI de atividade – média • <i>Baseline</i> : 8,4 • Seis meses: 5,1; p-valor<0,001 • 12 meses: 3,3; p-valor<0,001 Escore CLASI de dano – média • <i>Baseline</i> : 8,4 • Seis meses: 5,1; p-valor=0,655 • 12 meses: 3,3; p-valor=0,105 Contagem de articulações sensíveis (DAS-28) – média • <i>Baseline</i> : 5,7 • Seis meses: 2,7; p-valor<0,001 • 12 meses: 1,0; p-valor=0,001	<u>Resposta clínica</u> Em um ano • Remissão clínica completa: 69,4% • Remissão clínica parcial: 16,6% • Resposta clínica suficiente: 13,9% <u>Flares</u> • % de pacientes com flares: 22,4% Taxa de flare por 100 pacientes • 12 meses antes de belimumabe: 78 • 12 meses depois de belimumabe: 26; p-valor<0,001 • 24 meses antes de belimumabe: 150 • 24 meses depois de belimumabe: 44; p-valor<0,001 <u>Uso de corticosteroides</u> Uso de corticosteroides	<u>Resposta clínica – SRI-4 alcançado</u> • Em 12 meses: 77,0% • Em 24 meses: 68,7% <u>Flares</u> • 12 meses antes de belimumabe: 1,00 (0,81) • 12 meses depois de belimumabe: 0,39 (0,56); p-valor<0,001 • 24 meses antes de belimumabe: 1,41 (1,25) • 24 meses depois de belimumabe: 0,53 (0,83); p-valor<0,001 <u>Atividade da doença</u> SLEDAI-2K – média (DP) • <i>Baseline</i> : 8,3 (3,3) • 24 meses: 4,0 (2,8); p-valor<0,001 Escore DAS-28 – média (DP) • <i>Baseline</i> : 4,2 (1,1)	<u>Resposta clínica – SRI-4 alcançado</u> • Em seis meses: 51,9% • Em 12 meses: 60% • Em 24 meses: 91,7% <u>Atividade da doença</u> SELENA-SLEDAI – média (DP) • <i>Baseline</i> : 8,2 (3,9) • Em seis meses: 3,8 (2,2); p-valor<0,001 • Em 12 meses: 4,1 (3,2); p-valor<0,001 Em 24 meses: 3,1 (1,6); p-valor=0,002 <u>Uso de corticosteroides</u> Dose média de prednisona (DP) – mg/dia • <i>Baseline</i> : 10,8 (5,1) • Em seis meses: 7,5 (3,9); p-valor=0,001 • Em 12 meses: 6,6 (3,8); p-valor<0,001	<u>Resposta clínica – SRI-4 alcançado</u> • <i>Baseline</i> : 14,4% • Em seis meses: 55,6% • Em 12 meses: 71,7% • Em 24 meses: 75,2% • Em 36 meses: 78,9% • Em 48 meses: 75,8% <u>Flares</u> • 12 meses antes de belimumabe: 139 • 12 meses depois de belimumabe: 42; p-valor<0,001 • 24 meses antes de belimumabe: 102 • 24 meses depois de belimumabe: 31; p-valor<0,001 • 36 meses antes de belimumabe: 86 • 36 meses depois de belimumabe: 33; p-valor<0,001 • 48 meses antes de belimumabe: 78 • 48 meses depois de belimumabe: 34; p-valor<0,001

• 12 meses: 7,5 (5); p-valor<0,005	Anticorpo anti-dsDNA (ELISA) – média (DP) em U/L • Baseline: 587 (1.111) • 24 meses: 124 (143) Proteinúria em 24 horas – média (DP) em mg/dL • Baseline: 1,27 (0,68) • 24 meses: 0,70 (0,77) <u>Uso de corticosteroides</u> Dose média de prednisona (DP) – mg/dia • Baseline: 11,2 (6,6) • 24 meses: 5,1 (5,3); p-valor<0,001 <u>Segurança</u> • EAs não graves¹: 65,7% • EAs graves¹: 3,0% • Óbitos¹: 0%	Contagem de articulações edemaciadas (DAS-28) – média • Baseline: 3,6 • Seis meses: 0,7; p-valor<0,001 • 12 meses: 0,7; p-valor=0,001 <u>Segurança</u> • Cefaleia: 5,5% • Infecções: 11,1% (três casos de herpes zoster e um de pneumonia)	(prednisona em dose ≥10 mg/dia) • Baseline: 100% • 12 meses: 27,7%; p-valor=0,0001 <u>Segurança</u> • Cefaleia: 5,5% • Infecções: 11,1% (três casos de herpes zoster e um de pneumonia)	• 24 meses: 1,8 (1,0); p-valor<0,001 Atividade CLASI – mediana (amplitude) • Baseline: 4 (2 a 8) • 24 meses: 0 (0 a 4); p-valor<0,05 C3 – média (DP) em g/L • Baseline: 0,71 (0,21) • 24 meses: 0,83 (0,2); p-valor<0,001 C4 – média (DP) em g/L • Baseline: 0,11 (0,06) • 24 meses: 0,16 (0,07); p-valor=0,002 Anticorpo anti-dsDNA (ELISA) – média (DP) em U/L • Baseline: 376,1 (768,2) • 24 meses: 124,8 (135,7); p-valor=0,076 Proteinúria em 24 horas – média (DP) em mg/dL • Baseline: 1,13 (0,73) • 24 meses: 0,54 (0,60); p-valor=0,002	• Em 24 meses: 6,5 (3,3); p-valor<0,017 <u>Segurança</u> % de pacientes com EAS: 13,2% (três infecções, um infarto agudo do miocárdio, um câncer de mama).	<u>Atividade da doença</u> SLEDAI-2K – média (DP) • Baseline: 9,28 (3,75) • 48 meses: 3,20 (2,64); p-valor<0,001 Fadiga EVA – média (DP) • Baseline: 5,21 (2,99) • 48 meses: 2,42 (2,95); p-valor<0,001 Anticorpo anti-dsDNA (ELISA) – mediana (intervalo interquartil) em KUI/mL • Baseline: 91 (33,3 a 296,0) • 48 meses: 0 (0 a 11); p-valor=0,015 Anticorpo anti-dsDNA (Farr) – mediana (intervalo interquartil) em UI/mL • Baseline: 25,6 (9,0 a 81,8) • 48 meses: 15 (6,8 a 28); p-valor=0,007 C3 – média (DP) em g/L
---	---	--	---	--	--	---

	<u>Uso de corticosteroides</u> Dose média de prednisona (DP) – mg/dia • <i>Baseline</i>: 11,1 (7,6) • 24 meses: 4,2 (3,8); p-valor<0,001 <u>Segurança</u> • EAs não graves¹: 97,8% • EAs graves¹: 2,2% • Óbitos¹: 0%	• <i>Baseline</i>: 73,40 (21,99) • 48 meses: 94,19 (23,52); p-valor<0,001 C4 – média (DP) em g/L • <i>Baseline</i>: 12,03 (8,47) • 48 meses: 17,78 (7,84); p-valor<0,001 Proteinúria em 24 horas – média (DP) em mg/dL • <i>Baseline</i>: 1,37 (1,09) • 48 meses: 0,32 (0,47); p-valor=0,006 Escore DAS-28 – média (DP) • <i>Baseline</i>: 4,13 (1,07) • 48 meses: 1,65 (1,35); p-valor<0,001 Atividade CLASI – mediana (amplitude) • <i>Baseline</i>: 4 (2 a 7,5) • 48 meses: 0 (0 a 0,5); p-valor<0,001
	<u>Uso de corticosteroides</u> • <i>Baseline</i>: 10,61 (8,61)	

-
- 48 meses: 3,55 (4,61); p-valor<0,001

Segurança

- EAs graves¹: 92,62%
- EAs graves¹: 20,66%
- Óbitos¹: 0%

Fonte: elaboração própria. ¹ Proporção de pacientes com EA. mcSLEDAI-2K: soma dos descritores mucocutâneos do *Systemic Lupus Erythematosus* disease activity index; SRI-4: Responder Index-4; SLEDAI-2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus disease activity index*; SELENA: “*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment*” modification of SLEDAI; EA: evento adverso; DP: desvio padrão; DAS-28: *Disease Activity Score-28 joints*; CLASI: *Cutaneous Lupus Erythematosus Area and Severity*; SRI: *SLE Responder Index*.

6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E AGÊNCIAS DE ATS

Benlysta® (belimumabe) é registrado na ANVISA desde 2012 sob o número de registro 10107295. (16,34) Internacionalmente, Benlysta® (belimumabe) é registrado no EMA no FDA desde 2011. (35,36)

A agência de ATS do Reino Unido emitiu recomendação favorável a incorporação de belimumabe para pacientes com LES (Tabela 26).

Tabela 26. Avaliação por agências de ATS.

País, ano	Ano de avaliação	Status	Indicação
Reino Unido	2021	Recomendação de incorporação	Como terapia adjunta para o tratamento de LES com autoanticorpo positivo, em pacientes com doença em alta atividade

Fonte: NICE, 2021. (86) ATS: avaliação de tecnologia em saúde; LES: Lúpus eritematoso sistêmico.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Objetivo

Esta análise tem como objetivo avaliar a custo-efetividade de Benlysta® (belimumabe) IV na apresentação de 400 mg no tratamento adjuvante de pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com LES ativo que apresentam alto grau de atividade da doença e que estejam em uso de terapia padrão, sob a perspectiva do SUS.

7.2 População-alvo

Pacientes adultos com LES que apresentam alto grau de atividade da doença e que estejam em uso de tratamento padrão para LES. O alto grau de atividade da doença foi definido pela presença de anti-DNA positivo, baixo complemento (C3 ou C4) e SELENA-SLEDAI basal ≥ 10 . Apenas pacientes com nefrite lúpica ativa grave ou manifestação grave do lúpus no sistema nervoso central (SNC) foram excluídos, conforme critério dos estudos clínicos pivotais já descritos anteriormente neste documento.

7.3 Horizonte de tempo

Para a presente avaliação econômica, foi adotado um horizonte temporal *lifetime*. Os pacientes foram acompanhados até a idade máxima de 100 anos, totalizando aproximadamente 66 anos, considerando a idade basal média dos estudos BLISS-52 e BLISS-76, de 34,30 anos para a população com alto grau de atividade da doença, anti-DNA positivo, baixo complemento (C3 ou C4) e escore SELENA-SLEDAI basal ≥ 10 . (60,61)

7.4 Perspectiva

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

7.5 Comparadores

Nesta análise, o uso do belimumabe como terapia adjuvante ao tratamento padrão foi comparado ao tratamento padrão isolado. O tratamento padrão foi definido segundo o PCDT de

LES, contemplando a utilização de corticoesteroides, antimaláricos, AINEs e imunossuppressores. (15)

A fim de refletir o cenário brasileiro, para cada classe terapêutica, um medicamento foi elencado para ser usado na análise econômica. A escolha dos medicamentos seguiu o racional de frequência de utilização dentre os fármacos listados no PCDT, de acordo com dados obtidos do número de Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC) atribuídas ao CID-10 M32 para pacientes com idade ≥ 18 anos em 2021. (87)

Assim, observou-se que a hidroxicloroquina foi o medicamento com maior número de APAC (75,0%) pertencendo ao grupo de antimaláricos, seguido pelo imunossupressor azatioprina (20,6%).

Para a identificação do corticosteroide mais utilizado, foi realizado um levantamento no Banco de Preços em Saúde (BPS/SIASG) no período de 22/12/2020 a 22/06/2022, tendo sido identificado que o maior volume de compras foi de prednisona dentre as alternativas de corticosteroides do PCDT. Além disso, de acordo com uma coorte brasileira que acompanhou 598 pacientes com LES de 2003 a 2015, 90,4% dos pacientes utilizavam corticosteroides orais enquanto apenas 28,9 utilizavam pulso de metilprednisolona injetável. Assim, o corticosteroide utilizado na análise econômica foi a prednisona. (88)

Quanto ao uso de AINE, o modelo não considerou este medicamento dado que não há fármaco desta classe incluído no PCDT de LES, além de seu uso ser restrito devido a conhecida característica nefrotóxica da droga. (15)

7.6 Taxa de desconto

Na análise foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (89)

7.7 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade utilizado na análise foi anos de vida (AV) ganhos. Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de aquisição e administração de

medicamentos, acompanhamento e monitoramento do paciente e manejo de eventos adversos. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

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

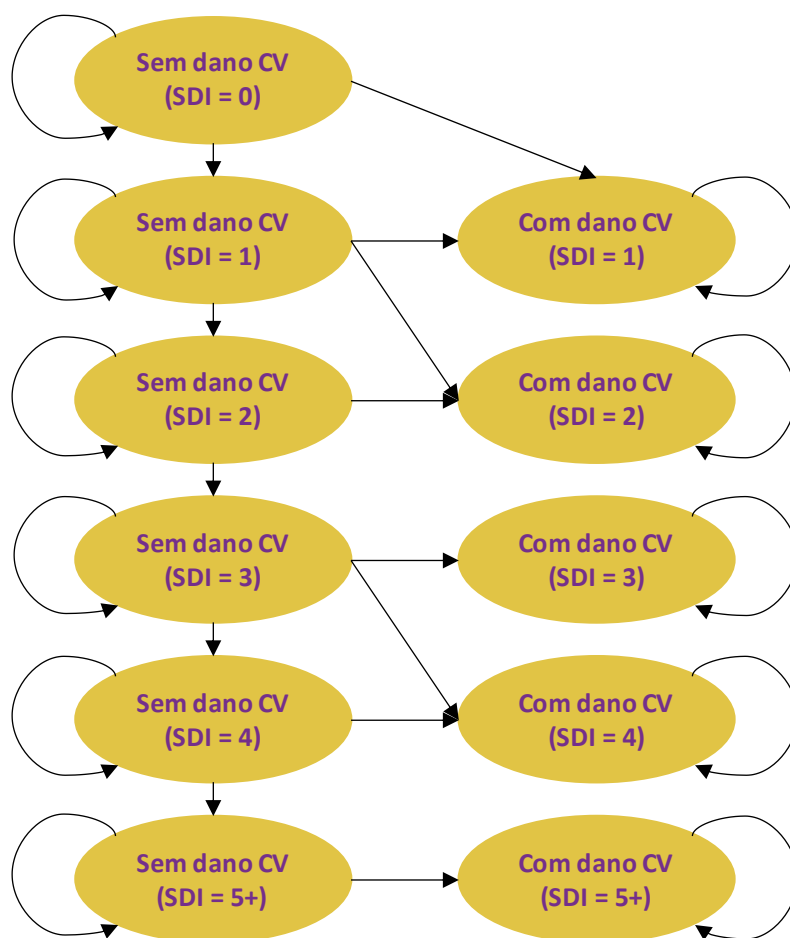
7.8 Modelo econômico

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

A lesão irreversível ou sequela aos órgãos decorrente da LES foi medido pelo escore SDI e a atividade da doença foi medida pelo escore SELINA-SLEDAI. O modelo utiliza o escore SLEDAI médio (AMS, do inglês *Adjusted mean SLEDAI*) para estimar a ocorrência de *flares*, dose de corticosteroide e mortalidade.

O modelo baseia-se em 11 estados de saúde mutuamente exclusivos apresentados na Figura 10. A coorte de pacientes hipotéticos inicia a simulação nos estados de saúde do modelo de acordo com as características basais, tratamento atribuído (belimumabe ou terapia padrão), escore SDI (0, 1, 2, 3, 4, 5 ou mais) e a presença ou ausência de dano cardiovascular. As transições ocorrem de maneira unilateral, isto é, uma vez que a transição ocorra não é possível retornar ao estado de saúde anterior. Além disso, os pacientes podem transicionar para morte a partir de qualquer estado de saúde representados na Figura 10.

Figura 10. Estrutura do modelo de custo-efetividade.



CV: Cardiovascular

Fonte: Elaboração própria.

Os desfechos clínicos durante o primeiro ano foram baseados em uma análise post-hoc dos resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. (60,61) Após o primeiro ano, são adotados modelos de regressão derivados de uma análise *post-hoc* de belimumabe e da coorte de lúpus de Toronto (TLC, do inglês *Toronto Lupus Cohort*). Tais regressões utilizam as medidas, como escore SLEDAI médio, dose média de corticoides, ocorrência de *flares*, percentual de pacientes em uso de imunossupressores ou antimaláricos, para estimar as transições do modelo.

Pacientes que iniciaram a terapia adjuvante com belimumabe foram classificados como respondedores e não respondedores. A definição de resposta ao uso de belimumabe foi definida como a redução de pelo menos 4 pontos no escore SLEDAI nos 6 primeiros meses de tratamento. Assumiu-se que pacientes que responderam ao tratamento completam o primeiro ano de

tratamento, enquanto os pacientes considerados não respondedores descontinuem o tratamento após 6 meses de uso. Adicionalmente, pacientes que descontinuaram o tratamento devido a outras causas não relacionadas a resposta durante o primeiro ano também foram classificados como não respondedores a belimumabe.

Uma vez considerado não respondedor, o belimumabe é descontinuado e estes pacientes são tratados com o tratamento padrão e, conseqüentemente, assumindo o mesmo perfil de risco e evolução de LES desta população.

7.9 Dados de eficácia

As características basais e desfechos clínicos durante o primeiro ano de tratamento foram baseados nos resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. (60,61) Após o primeiro ano, os desfechos clínicos são estimados a partir de modelos de regressão derivados de uma análise *post-hoc* de belimumabe e da TLC.

7.9.1 Característica basais

Com exceção do peso médio, as características basais dos pacientes foram baseadas nos resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. (60,61)

O peso médio para a população com LES foi obtida a partir dos dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). (87) Para o cálculo do peso médio foram considerados os dados referentes aos anos de 2017 a 2021 em pacientes acima de 18 anos com CID-10 M32 Lúpus Eritematoso disseminado (sistêmico), sendo desconsiderado os *outliers*, pacientes com peso acima de 130 kg e sem informação de peso ou peso zerado.

Tabela 27. Características basais do modelo.

Dados basais	Valor
% de homens	5,80%
Idade média	34,30 anos
% com idade > 35 anos	39,90%

% de obesos	13,10%
SLEDAI ≥ 12	34,30%
Peso médio	65,21 kg

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.

Fonte: Resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76; SIA/SUS. (60,61,87)

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

O percentual de paciente em cada categoria de escore SDI foi estimada por meio de uma distribuição de probabilidade discreta. Caso os dados apresentem um padrão de dispersão muito grande, isto é, a variância do escore SDI fosse maior que a média, então foi utilizada uma distribuição binomial negativa. Caso contrário, empregou-se uma distribuição de Poisson, considerando o parâmetro de taxa equivalente ao escore SDI médio. (Tabela 28)

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

Tabela 28. Distribuição basal de pacientes por escore SDI e presença de dano cardiovascular.

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

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

Fonte: Resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. (60,61)

7.9.2 Desfechos clínicos em 1 ano

Os desfechos clínicos durante o primeiro ano foram baseados em uma análise post-hoc dos resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. (60,61) No modelo de custo-efetividade, esses resultados são especificados separadamente para pacientes respondedores a belimumabe, não respondedores a belimumabe e pacientes com tratamento padrão. Devido a pequena amostra para pacientes não respondedores ao belimumabe, assumiu-se os resultados de pacientes com tratamento padrão para esta população.

Tabela 29. Desfechos clínicos em um ano.

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

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

Fonte: Resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. (60,61)

7.9.3 Desfechos clínicos após 1 ano

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

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

Para cada modelo de regressão, um conjunto inicial de covariáveis foi definido com base em uma revisão da literatura. Os modelos de equações de estimativas generalizadas (GEE, do inglês *Generalized Estimating Equations*) foram desenvolvidos separadamente para belimumabe, com base no estudo BEL112233, e para o tratamento padrão, com base no TLC. (62) As seguintes métricas foram usadas para avaliar os modelos candidatos e selecionar os modelos finais para uso na análise de custo-efetividade:

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

Adjusted Mean SLEDAI (AMS) por ciclo anual

O modelo escolhido para AMS foi um modelo Gaussiano com a função de identidade como função de ligação, desta forma, os coeficientes podem ser interpretados da mesma maneira de uma regressão linear. (Tabela 30)

Para belimumabe, o modelo escolhido a partir dos dados do subgrupo de pacientes com resposta ao tratamento do estudo BEL112233 apenas o AMS no ano anterior apresentou um efeito significativo na predição do AMS. (62)

Tabela 30. Modelo *Adjusted Mean SLEDAI (AMS)*.

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

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

Fonte: Elaboração própria.

Dose diária média de corticosteroides

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

Para o tratamento padrão, pacientes com uma idade basal menor apresentaram um maior uso de corticosteroides em comparação a aqueles com idade basal maior, sendo que esta ruptura ocorreu entre as idades de 30 a 35 anos. Já para o belimumabe, o comportamento foi o oposto, pacientes mais jovens consumindo menos corticosteroides, e a ruptura ocorrendo entre as idades de 35 a 40 anos. (62) Desta forma, incluiu-se a variável de percentual de pacientes com idade basal maior que 35 anos em ambas as regressões lineares, dada o ajuste adequado que esta variável proporcionou as duas coortes.

Especificamente para belimumabe, foi observada uma interação significativa entre os parâmetros de proporção de pacientes com idade basal maior que 35 anos e AMS, na qual mitiga a maior utilização de corticosteroides na população com idade basal maior que 35 anos. Para o tratamento padrão, esta interação não foi considerada significativa.

Tabela 31. Modelo de dose diária de corticosteroides.

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

AMS: *Adjusted Mean SLEDAI*; EP: Erro Padrão; NA: Não aplicável.

Fonte: Elaboração própria.

Número de *flares* leve/moderados por ciclo anual

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

A relação entre a ocorrência anual de *flares* e o AMS não é linear, desta forma o AMS foi transformado em uma função seno hiperbólica inversa. Esta função é uma alternativa recomendada para os logaritmos que apresentam dados zerados, uma vez que o logaritmo de 0 é indefinido. Com exceção de valores de x muito pequenos, esta função é aproximadamente igual a $\ln(2x) = \ln(2) + \ln(x)$, e desta forma os coeficientes podem ser interpretados de forma similar, representando um efeito multiplicativo no modelo.

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

Tabela 32. Modelo de número de *flares* leve/moderados por ciclo anual.

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

SHI: Seno hiperbólica inversa, AMS: *Adjusted Mean SLEDAI*; EP: Erro padrão.
Fonte: Elaboração própria.

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

Número de flares severos por ciclo anual

Similar a estimativa de *flares* leve/moderados, para o modelo de número de *flares* graves por ciclo anual, adotou-se o modelo lognormal de tempo de falha acelerado. Sendo mantida a relação entre o valor do coeficiente e o risco de *flares*, e a função seno hiperbólica inversa.

Tabela 33. Modelo de número de *flares* severos por ciclo anual.

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

SHI: Seno hiperbólica inversa, AMS: *Adjusted Mean SLEDAI*; EP: Erro padrão.

Fonte: Elaboração própria.

Modelo de regressão logística

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

Para o uso de antimaláricos, a interação com a variável de tempo não foi considerada significativa. Desta forma, o percentual basal de pacientes em uso de antimaláricos permaneceu constante durante todo o horizonte temporal do modelo. Já para os imunossupressores a relação entre o uso e o tempo foi considerado significante. (Tabela 34)

Tabela 34. Modelo de regressão logística.

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

Fonte: Elaboração própria.

7.9.4 Probabilidades de transições

As probabilidades de transição são utilizadas para estimar a proporção de pacientes em cada estado de saúde apresentado na Figura 10. Neste modelo de custo-efetividade foram utilizadas as probabilidades de transição referente ao: (I) aumento no escore SDI; (II) ocorrência de dano cardiovascular em pacientes sem este dano; (III) descontinuação de belimumabe; (IV) mortalidade.

Aumento no escore SDI

O pareamento por escore de propensão (PSM, do inglês *Propensity Score Matching*) foi utilizado para construir coortes comparáveis de pacientes tratados com belimumabe em terapia adjuvante ao tratamento padrão e pacientes tratados apenas com o tratamento padrão, sendo consultados os dados do estudo BEL112233 e TLC, respectivamente. (62) Os resultados do PSM

indicam que as coortes foram balanceadas adequadamente em relação as características basais associadas ao dano nos órgãos.

Para a análise foram considerados 712 pacientes-ano para o tratamento padrão e 770 pacientes-ano para belimumabe. Sendo constatadas 72 (10,11%) e 33 (4,29%) ocorrência de aumento no escore SDI, respectivamente. Os dados também evidenciaram que dentro dos pacientes que experienciaram aumento no SDI, pacientes apenas com o tratamento padrão apresentaram uma maior chance de sofrerem um aumento de 2 ou mais pontos no escore SDI em comparação aos pacientes tratados com belimumabe (p-valor=0,006). (Tabela 35)

Tabela 35. Aumento no escore SDI por ano.

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

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

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

Fonte: Elaboração própria.

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

Já o tempo até a ocorrência do primeiro aumento do escore SDI foi analisada por meio de um modelo de sobrevivência paramétrico, com um indicador binário para o tratamento com belimumabe com uma covariante. Os resultados do modelo exponencial de risco estão apresentados na Tabela 36, indicando que o belimumabe apresenta uma menor taxa de progressão para o dano nos órgãos (p-valor < 0,001).

Tabela 36. Modelo de regressão exponencial de tempo até a ocorrência do primeiro aumento do escore SDI.

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

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

O modelo exponencial foi utilizado para calcular a probabilidade da ocorrência de incremento no escore SDI, sendo este incremento dado pelo complemento da função de sobrevida em um ano. (Tabela 37)

Tabela 37. Probabilidade anual da ocorrência de aumento no escore SDI.

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

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

Utilizando os dados das Tabela 36 e Tabela 37, calculou-se as probabilidade de transição referentes a mudança no escore SDI (Tabela 38)

Tabela 38. Probabilidade de transição de mudança no escore SDI.

Escore SDI	Tratamento padrão	Belimumabe
Sem mudança	1- 0,0870 = 0,9130	1 – 0,0350 = 0,9650

Aumento de 1 ponto	0,0870 x 0,6944 = 0,0604	0,0350 x 0,9394 = 0,0329
Aumento de 2 pontos	0,0870 x 0,3056 = 0,0266	0,0350 x 0,0606 = 0,0021

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

Ocorrência de dano cardiovascular

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

Utilizou-se um modelo de sobrevivência paramétrico considerando a mesma população obtida por meio do PSM para a estimativa as probabilidades de transição no escore SDI. Para a parametrização a presença basal de dano cardiovascular foi considerada como covariável. Os resultados do modelo exponencial de risco estão apresentados na Tabela 39.

Tabela 39. Modelo de regressão exponencial de tempo até a ocorrência de dano cardiovascular.

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

EP: Erro Padrão; IC: Intervalo de confiança.
 Fonte: Elaboração própria.

Uma vez que a diferença entre os grupos não foi considerada significativa (p-valor = 0,107), foi considerada uma mesma taxa anual de ocorrência de novos danos cardiovasculares sem a covariável de tratamento. A probabilidade de transição anual para a ocorrência de dano cardiovascular em pacientes sem este dano está apresentada na Tabela 40.

Tabela 40. Probabilidade de transição de a ocorrência de dano cardiovascular.

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

Fonte: Elaboração própria.

Descontinuação ao tratamento

Apenas a descontinuação do belimumabe foi considerada na avaliação econômica, desta forma pacientes que descontinuaram o uso de belimumabe continuam utilizando o tratamento padrão.

Segundo os resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76 para a população de interesse, 63,21% dos pacientes responderam ao tratamento e 8,29% descontinuaram no primeiro ano. (60,61)

As descontinuações após o primeiro ano de tratamento foram obtidas a partir dos dados do estudo BEL112233. (62) Dos 268 pacientes que iniciaram o tratamento, foram registradas 66 descontinuações entre o segundo e o quinto ano, resultando em uma taxa anual de descontinuação de 6,82%. Após 5 anos, 202 pacientes iniciaram o tratamento e 53 descontinuaram, com uma taxa anual de descontinuação de 9,65%. (Tabela 41 e Tabela 42)

Tabela 41. Probabilidade anual de descontinuação para o segundo ao quinto ano.

Variável	Valor
Pacientes que iniciaram o tratamento	268
Número de descontinuações do 0 ao 4 ano	66

Sobrevida livre de descontinuação cumulativa	$100\% - 66/268 = 75,37\%$
Risco cumulativo	$-\ln(75,37\%) = 0,2827$
Taxa de risco anualizada	$0,2827/4 = 0,0707$
Taxa de sobrevida livre de descontinuação anualizada	$\text{Exp}(-0,0707) = 93,18\%$
Taxa de descontinuação anualizada	$100\% - 93,18\% = 6,82\%$

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 42. Probabilidade anual de descontinuação para após o 5 ano.

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

Fonte: Elaboração própria.

Mortalidade

Para a probabilidade de transição relacionado a mortalidade, utilizou-se como base na Tábua de Mortalidade publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), referente a população geral do ano de 2020. (90)

Em um estudo epidemiológico para avaliar a mortalidade de LES em comparação a mortalidade da população geral, Bernatsky *et al.*, 2006, estimou uma taxa de mortalidade padronizada de LES de 2,4 (IC 95%: 2,3 – 2,5). (91)

Realizou-se uma regressão no modelo de COX para avaliar a os efeitos das características do tratamento e do LES, com base nos dados da população que recebeu o tratamento padrão do

TLC. A regressão mostrou que as variáveis de AMS no ano corrente, dose diária de corticosteroides e o escore SDI foram significativas para a determinação da mortalidade.

Tabela 43. Aumento de risco da mortalidade.

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

AMS: *Adjusted mean SLEDAI*; SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index*.

Fonte: Elaboração própria.

7.10 Dados de custo e uso de recursos

Os recursos de saúde considerados referem-se aos custos da aquisição e administração de medicamentos, acompanhamento e manejo de *flares*, leve/moderado e grave.

7.10.1 Custo de tratamento

O custo de belimumabe foi definido com base no preço fábrica (PF), com a aplicação de 18% de Imposto Sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento (CMED), em junho de 2022. O preço consultado para um frasco de belimumabe contendo 400 mg foi de R\$ 2.871,01. Porém, o preço proposto para incorporação contempla um desconto de 61,50% sobre este valor, resultando em um preço de R\$ 1.105,34 por frasco de 400 mg de belimumabe.

Segundo a bula do produto, o esquema posológico recomendado é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28, seguido de aplicações em intervalos de 4 semanas. Totalizando 14 aplicações de belimumabe no primeiro ano e 13 aplicações nos anos subsequentes. (16)

Ainda segundo a bula, o tratamento deve ser interrompido caso não houver melhora no controle da doença após 6 meses. Apesar do modelo apresentar ciclos anuais, para os pacientes que não

responderam ao tratamento foi considerado apenas 6 meses de custo de tratamento, enquanto os respondedores utilizaram o medicamento durante o ciclo inteiro.

Considerando o peso médio de 65,21 kg, obtido do SIA/DATASUS para pacientes com LES (2017 a 2021), bem como o preço proposto pela GSK de R\$ 1.105,34 por frasco de 400 mg de belimumabe, calculou-se um custo por aplicação de belimumabe de R\$ 1.801,98, resultando em um custo anual de R\$ 25.227,70 e R\$ 23.425,72 para o primeiro ano de tratamento e anos subsequentes, respectivamente. (Tabela 44)

Tabela 44. Custo anual de tratamento com belimumabe.

Medicamento	Aplicações anuais	Custo anual
Primeiro ano	14	R\$ 25.227,70
Anos subsequentes	13	R\$ 23.425,72

Fonte: Elaboração própria.

Em adição ao custo de aquisição de belimumabe, considerou-se o custo de R\$ 0,63 por aplicação, referente ao procedimento “03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA” consultado no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). (92)

Terapia padrão

Os preços dos medicamentos que compõem o tratamento padrão foram consultados no Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando a base do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), incluindo as compras realizadas entre 22 de dezembro de 2020 a 22 de junho de 2022, últimos 18 meses. (88)

O racional de escolha dos fármacos comparadores de cada classe terapêutica encontra-se descrito na seção 7.5. Para a prednisona calculou-se o custo médio por mg considerando-se a média entre as compras das apresentações de 5 e 20 mg. O cálculo do custo por mg da hidroxicloroquina, foi análogo ao da prednisona, porém considerando as apresentações de 200

e 400 mg deste produto. Uma vez que foi encontrada apenas a apresentação de 50 mg da azatioprina, não foi necessário nenhum cálculo adicional no preço. (Tabela 45)

Tabela 45. Custo de tratamento padrão.

Medicamento	Dose diária	Custo por mg
Prednisona	NA ^a	R\$ 0,0105
Hidroxicloroquina	400 mg	R\$ 0,0081
Azatioprina	2,50 mg/kg	R\$ 0,0112

NA: Não aplicável.

a: Dose diária média com corticosteroides são calculadas ciclo a ciclo no modelo de acordo com os estados de saúde.

Fonte: Banco de Preço em Saúde (BPS); Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Lúpus Eritematoso Sistêmico. (15,88)

7.10.2 Custo de acompanhamento

Para estimar o custo de acompanhamento do paciente com LES, utilizou-se os achados de um estudo que avaliou pacientes brasileiros com LES em cinco centros no país. (93) Neste estudo de Abreu e colaboradores, foram estimados um custo anual médio de exames e consultas de 130,85 US\$ e 34,67 US\$, respectivamente. Tais custos foram estimados considerando-se a perspectiva do SUS, utilizando como base o SIGTAP no mês de abril de 2021 e uma taxa de câmbio utilizada no estudo foi de R\$4,24 para cada 1 US\$.

Para o modelo econômico considerou-se a conversão destes valores pela mesma taxa de câmbio utilizada no estudo, sem a necessidade de ajustes adicionais, uma vez que ele foi baseado no SIGTAP. Sendo considerado um custo anual de acompanhamento de R\$ 701,80. De acordo com uma pesquisa do valor médio da taxa BACEN dos últimos 60 dias (08/04/22 a 05/07/22) de R\$ 4,97, verificou-se que não haveria uma alteração significativa nos resultados do modelo com esta atualização. (94)

7.10.3 Custo de manejo de flare

O manejo de custo de flares foi estimado com base em uma consulta ao Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). (95) Para estimar o custo de *flares* do paciente com LES,

consultou-se o custo médio de hospitalizações em 2021 com o CID-10 M32.1 Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas e M32.8 Outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) para pacientes com idade ≥ 18 anos. Segmentou-se os custos em internações sem a necessidade de UTI e internações com a necessidade de UTI, sendo os mesmos considerados para *flares* leve/moderados e *flares* severos, respectivamente. (Tabela 46)

Tabela 46. Custo de *flare*.

<i>Flares</i>	Custo por <i>flare</i>
Leve/moderado	R\$ 660,89
Severo	R\$ 7.195,24

Fonte: SIH/SUS. (95)

7.11 Resultados

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

Os resultados de custo e efetividade em AV obtidos em análise ao longo de um horizonte de tempo de 66 anos (*lifetime*), com uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, encontram-se na Tabela 47.

Tabela 47. Resultados da análise de custo-efetividade incremental.

Desfecho	Belimumabe	Tratamento padrão	Incremental
Custo Total	R\$ 157.491,65	R\$ 73.706,20	R\$ 83.785,45
Tratamento	R\$ 120.138,55	R\$ 12.699,86	R\$ 107.438,69
Acompanhamento	R\$ 8.723,32	R\$ 8.216,18	R\$ 507,14
<i>Flares</i>	R\$ 28.629,78	R\$ 52.790,17	-R\$ 24.160,39

AV	12,8379	12,1497	0,6882
RCEI por AV	-	-	R\$ 121.742,91

AV: anos de vida; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

Fonte: Elaboração própria.

A terapia adjuvante com belimumabe apresentou um maior custo com maior efetividade. Observou-se um aumento de 0,69 anos de vida com a necessidade de um investimento adicional de aproximadamente R\$ 84 mil, o que gerou uma RCEI de R\$ 121.742 por ano de vida salvo.

7.12 Análise de sensibilidade

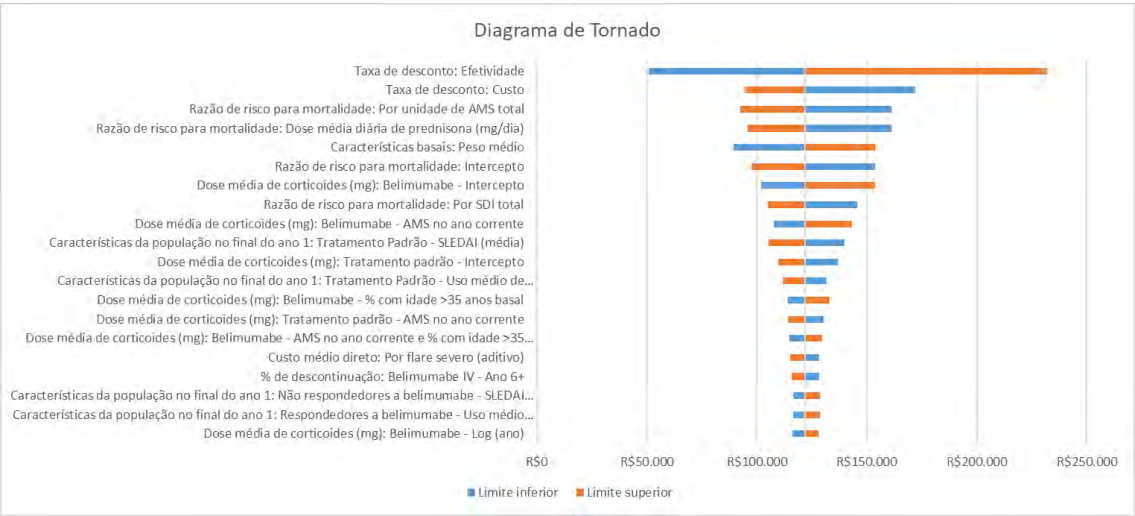
Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza. Sendo assim, foram conduzidas análises de sensibilidade determinística e probabilística para determinar a sensibilidade dos resultados encontrados em relação aos parâmetros que definem o modelo econômico.

7.12.1 Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística tem por objetivo definir a influência dos parâmetros individuais em relação ao resultado da análise. Desta forma, os parâmetros apresentados no Anexo 5 foram avaliados considerando os limites inferiores e superiores publicados ou calculados a partir dos modelos de regressões, com exceção dos custos e do peso médio basal, nos quais foram variados em 20%, e da taxa de desconto, variada de 0% a 10%, conforme com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (89)

O resultado da análise de sensibilidade determinística foi avaliado através de diagrama de tornado considerando o desfecho de AV. A Figura 11 representa o diagrama de tornado considerando os 20 parâmetros com maior influência na comparação entre o belimumabe adjuvante ao tratamento padrão *versus* o tratamento padrão, sendo o detalhamento do RCEI para estes parâmetros apresentado na Tabela 48.

Figura 11. Diagrama de Tornado.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 48. Parâmetros de maior influência na análise de sensibilidade univariada.

Variável	Limite inferior	Limite superior
Taxa de desconto: Efetividade	R\$50.669,60	R\$231.929,72
Taxa de desconto: Custo	R\$171.954,51	R\$94.510,07
Razão de risco para mortalidade: Por unidade de AMS total	R\$161.093,82	R\$92.555,87
Razão de risco para mortalidade: Dose média diária de prednisona (mg/dia)	R\$161.235,42	R\$95.753,38
Características basais: Peso médio	R\$89.353,93	R\$154.131,88
Razão de risco para mortalidade: Intercepto	R\$153.701,87	R\$97.447,62
Dose média de corticoides (mg): Belimumabe - Intercepto	R\$101.965,73	R\$153.826,34
Razão de risco para mortalidade: Por SDI total	R\$145.603,16	R\$104.928,29
Dose média de corticoides (mg): Belimumabe - AMS no ano corrente	R\$107.700,82	R\$143.302,59
Características da população no final do ano 1: Tratamento Padrão - SLEDAI (média)	R\$139.861,44	R\$105.393,75
Dose média de corticoides (mg): Tratamento padrão - Intercepto	R\$136.611,45	R\$109.747,31
Características da população no final do ano 1: Tratamento Padrão - Uso médio de corticoides (mg)	R\$131.692,91	R\$111.655,63

Variável	Limite inferior	Limite superior
Dose média de corticoides (mg): Belimumabe - % com idade >35 anos basal	R\$114.161,94	R\$132.934,73
Dose média de corticoides (mg): Tratamento padrão - AMS no ano corrente	R\$130.350,47	R\$114.154,30
Dose média de corticoides (mg): Belimumabe - AMS no ano corrente e % com idade >35 anos basal	R\$114.914,32	R\$129.619,98
Custo médio direto: Por flare severo (aditivo)	R\$128.381,61	R\$115.104,21
% de descontinuação: Belimumabe IV - Ano 6+	R\$128.428,58	R\$115.801,24
Características da população no final do ano 1: Não respondedores a belimumabe - SLEDAI (média)	R\$116.429,15	R\$128.745,60
Características da população no final do ano 1: Respondedores a belimumabe - Uso médio de corticoides (mg)	R\$116.616,85	R\$128.700,92
Dose média de corticoides (mg): Belimumabe - Log (ano)	R\$116.145,25	R\$128.000,71

AMS: *Adjusted Mean SLEDAI*; SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; IV: intravenoso.

Fonte: Elaboração própria.

O parâmetro com maior influência no modelo foi a taxa de desconto de efetividade, apresentando uma variabilidade superior a dos demais parâmetros, variando a RCEI de R\$ 50.669,60 a R\$ 213.929,72, ao considerar o limite inferior (0%) e o limite superior (10%), respectivamente. O segundo parâmetro que apresentou maior variação nos resultados foi a taxa de desconto de custos, variando de R\$ 94.510,07 a R\$ 171.954,51. Os demais parâmetros, desconsiderando-se as taxas de desconto para efetividade e custo, o RCEI variou de R\$ 89.353,93 a R\$ 161.235,42, apresentando um resultado robusto para o modelo ao considerar o resultado determinístico de R\$ 121.742,91.

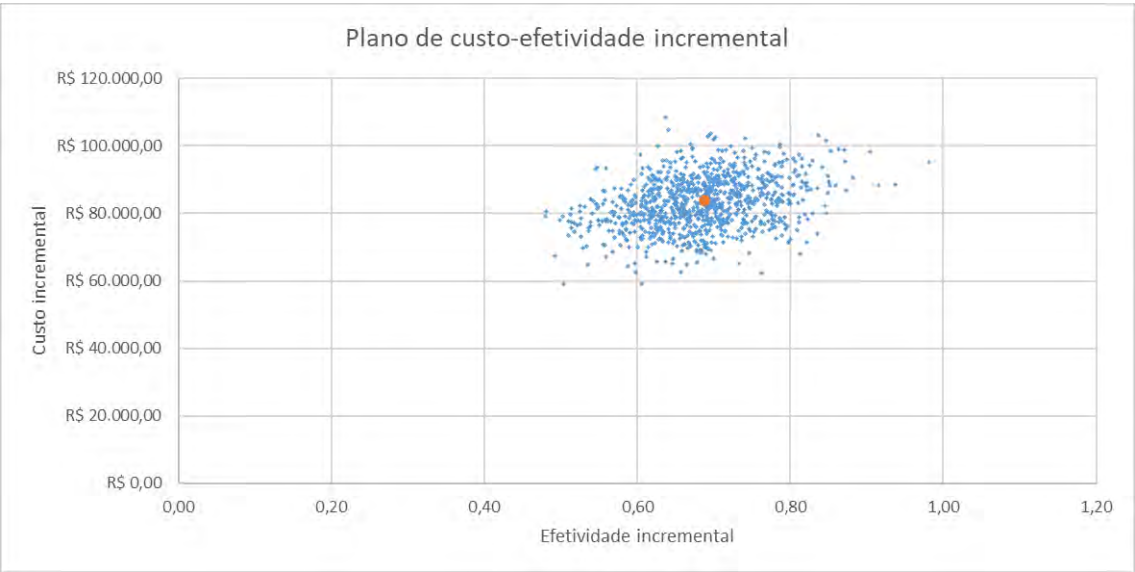
7.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Com exceção dos custos, variados em 20%, os parâmetros

apresentados no modelo foram variados de acordo com seus respectivos erros padrão e distribuições de probabilidade adequadas.

A análise de sensibilidade probabilística, considerando o desfecho de AV foi calculada com 1.000 simulações. Os planos de custo-efetividade incrementais estão apresentados na Figura 12 para a comparação entre belimumabe adjuvante ao tratamento padrão *versus* o tratamento padrão.

Figura 12. Plano de custo-efetividade incremental.



Fonte: Elaboração própria.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística indicaram a ocorrência de 100% das iterações no primeiro quadrante, isto é, ganhos em anos de vida com um maior custo. Corroborando com a análise de sensibilidade determinística, tal comportamento demonstra robustez nos resultados obtidos no modelo econômico. (Tabela 49)

Tabela 49. Resumo da análise de sensibilidade probabilística.

Medida	Efetividade Incremental	Custo Incremental	RCEI
Média	0,6820	R\$ 83.000,66	R\$ 122.767,38
DP	0,0739	R\$ 7.655,95	R\$ 14.631,41

Percentil 2,5%	0,5370	R\$ 68.587,59	R\$ 97.106,07
Percentil 97,5%	0,8253	R\$ 98.555,73	R\$ 151.246,04

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

Fonte: Elaboração própria.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A fim de contribuir com o uso racional de medicamentos, assumiu-se que os pacientes elegíveis a belimumabe seriam adultos (≥ 18 anos de idade) com LES que apresentam alto grau de atividade da doença (sem nefrite lúpica ativa grave ou lúpus ativo grave no sistema nervoso central), apesar do tratamento padrão que não tenham respondido adequadamente ao uso de ao menos dois imunossupressores disponíveis no SUS (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e metotrexato). O alto grau de atividade da doença foi definido pela presença de anti-DNA positivo, baixo complemento (C3 ou C4) e SELENA-SLEDAI basal ≥ 10 .

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) foi desenvolvida com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação do Benlysta® (belimumabe) IV na apresentação de 400 mg para esta população.

8.1 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

8.2 Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de 5 anos, conforme recomenda a Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário. (96)

8.3 Comparadores

Foram utilizados os mesmos comparadores descritos na seção 7.5 e na Tabela 45, a saber prednisona, hidroxicloroquina e azatioprina.

Assim, o uso de belimumabe associado ao tratamento padrão foi comparado com o uso de tratamento padrão isoladamente. O tratamento padrão foi definido segundo o PCDT de LES, contemplando a utilização de corticosteroides, antimaláricos, AINEs e imunossupressores. (15)

A fim de refletir o cenário brasileiro, para cada classe terapêutica, um medicamento foi elencado para ser usado na análise econômica. A escolha dos medicamentos seguiu o racional de frequência de utilização dentre os fármacos listados no PCDT, de acordo com dados obtidos do

número de Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC) atribuídas ao CID-10 M32 para pacientes com idade ≥ 18 anos em 2021. (87)

Assim, observou-se que a hidroxicloroquina foi o medicamento com maior número de APAC (75,0%) pertencendo ao grupo de antimaláricos, seguido pelo imunossupressor azatioprina (20,6%).

Para a identificação do corticosteroide mais utilizado, foi realizado um levantamento no Banco de Preços em Saúde (BPS/SIASG) no período de 22/12/2020 a 22/06/2022, tendo sido identificado que o maior volume de compras foi de prednisona dentre as alternativas de corticosteroides do PCDT. Além disso, de acordo com uma coorte brasileira que acompanhou 598 pacientes com LES de 2003 a 2015, 90,4% dos pacientes utilizavam corticosteroides orais enquanto apenas 28,9 utilizavam pulso de metilprednisolona injetável. Assim, o corticosteroide utilizado na análise econômica foi a prednisona. (88)

Apesar de estar previsto no PCDT, não se considerou medicamento da classe dos AINE dado que não há fármaco desta classe incluído no PCDT de LES, além de seu uso ser restrito devido a conhecida característica nefrotóxica da droga. (15)

8.4 Cenários avaliados

Para a estimativa mais precisa e melhor visualização dos resultados, foram construídos separadamente dois cenários:

- Cenário 1: Estimativa de população elegível por meio de demanda aferida utilizando-se o número de pacientes adultos (≥ 18 anos) em tratamento medicamentoso para LES no SUS (CID-10 M32.1 e M32.8), com base nas APAC de medicamentos em 2021.
- Cenário 2: Estimativa de população elegível estimada por meio de dados epidemiológicos da literatura.

8.4.1 Cenário 1: demanda aferida do SUS

Foi realizado um levantamento no número de pacientes com APAC de medicamento para o tratamento do LES, considerando CID-10 M32.1 e M32.8, de acordo com o preconizado no PCDT de LES. Considerou-se todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos retirando algum

medicamento para LES de 2017 a 2021. Com base no crescimento anual médio do período (15,2%), estimou-se a população em tratamento do LES para os próximos anos, de 2022 a 2027. (87)

Tabela 50. Número de pacientes com LES tratados de 2017 a 2021.

Número de pacientes	2017	2018	2019	2020	2021
Em tratamento	32.198	37.904	41.848	48.350	56.632
Crescimento	-	17,7%	10,4%	15,5%	17,1%

Fonte: SIA/SUS: base de medicamentos.(87)

Partiu-se da projeção da população adulta em tratamento no SUS e, em seguida, aplicou-se a taxa de 46,99% de pacientes com LES que não apresentam nefrite lúpica ativa grave ou lúpus ativo grave no sistema nervoso central, sendo elegíveis ao tratamento proposto. (97) Segundo van Vollenhoven *et al.*, 2012, 52,02% apresentam anti-DNA positivo e baixo complemento (C3 ou C4), e destes 65,50% apresentam o escore SELENA-SLEDAI ≥ 10 . (80)

Adicionalmente, considerou-se o percentual de pacientes com falha a pelo menos dois imunossupressores disponíveis no SUS (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e metotrexato). Para esse dado, identificou-se que, do total de pacientes que retiram medicamentos para LES no SUS em 2021, 1,58% retirou ao menos dois diferentes imunossupressores. Assim, pela falta de dados locais publicados, assumiu-se como premissa que 1,58% da população de interesse apresenta falha terapêutica a pelo menos dois imunossupressores e que estes seriam os pacientes elegíveis ao belimumabe. (87)

Com base nos dados expostos, calculou-se a população elegível referente aos anos de 2023 a 2027, apresentada na Tabela 51.

Tabela 51. Estimativa por Demanda Aferida: Projeção de pacientes elegíveis de 2023 a 2027.

Número de pacientes	2023	2024	2025	2026	2027
Projeção de pacientes com LES em tratamento no SUS (≥ 18 anos)	75.154	86.577	99.735	114.893	132.355
Proporção de pacientes com LES sem nefrite lúpica ativa grave ou lúpus	35.315	40.682	46.865	53.988	62.193

ativo grave no sistema nervoso central					
Proporção de pacientes Anti-dsDNA e baixo complemento (C3 ou C4)	18.371	21.163	24.379	28.084	32.352
Proporção de pacientes com doença ativa (SELENA-SLEDAI $\geq$ 10)	12.033	13.861	15.968	18.395	21.191
Proporção de pacientes com falha a dois imunossupressores	190	219	252	291	335

Fonte: Elaboração própria.

8.4.2 Cenário 2: estimativa epidemiológica

O cálculo da população elegível neste cenário foi realizado por meio de uma estimativa epidemiológica, obtendo-se o número de pacientes elegíveis a partir de dados epidemiológicos da literatura. Partiu-se da projeção da população brasileira para os anos de 2000 a 2060 do IBGE, sendo selecionada a população adulta (≥ 18 anos de idade), referente ao ano de 2022. (98) Em seguida, aplicou-se a prevalência de LES de 98 casos a cada 100.000 habitantes e a incidência de LES de 8,7 casos por 100.000 habitantes, relatada por Senna *et al.*, 2004 e por Pereira Vilar & Sato, 2002, respectivamente, para a população brasileira. (22, 21) Dos pacientes com LES, estima-se que 46,99% não apresentam nefrite lúpica ativa grave ou lúpus ativo grave no sistema nervoso central, sendo elegíveis ao tratamento proposto. (97) Segundo van Vollenhoven *et al.*, 2012, 52,02% apresentam anti-DNA positivo e baixo complemento (C3 ou C4), e destes 65,50% apresentam o escore SELENA-SLEDAI ≥ 10 . (80) Adicionalmente, considerou-se o percentual de pacientes com falha a pelo menos dois imunossupressores disponíveis no SUS (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e metotrexato). Para esse dado, identificou-se que, do total de pacientes que retiram medicamentos para LES no SUS, 1,58% retiraram ao menos dois diferentes imunossupressores em 2021. Assim, pela falta de dado local publicado, assumiu-se como premissa que 1,58% da população de interesse apresenta falha a pelo menos dois imunossupressores e que estes seriam os pacientes elegíveis ao belimumabe.

Com base nos dados expostos, calculou-se a população prevalente referente ao ano de 2022, apresentada na Tabela 52.

Tabela 52. Estimativa epidemiológica: População prevalente em 2022.

Dado epidemiológico	Valor	2022	
População Brasileira (≥ 18 anos)	161.857.649	-	-
Prevalência de LES	98 a cada 100.000 habitantes	158.620	-
Incidência de LES	8,70 a cada 100.000 habitantes	-	14.082
Proporção de pacientes com LES sem nefrite lúpica ativa grave ou lúpus ativo grave no sistema nervoso central	46,99%	74.536	6.617
Proporção de pacientes Anti-DNA positivo e baixo complemento (C3 ou C4)	52,02%	38.773	3.442
Proporção de pacientes com doença ativa (SELENA-SLEDAI ≥ 10)	65,50%	25.396	2.255
Proporção de pacientes com falha a dois imunossupressores	1,58%	401	36

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; SELENA-SLEDAI: *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment' modification of SLEDAI*.

Fonte: Projeção Populacional 2000-2060; Senna et al., 2004, Pereira Vilar & Sato, 2002; Sassi et al., 2017, van Vollenhoven et al., 2012. (21,22,81,100,101)

Com a estimativa de pacientes prevalentes para o ano de 2022, foram calculados quantos destes pacientes estariam vivos em 2023 a 2027. Para tal, segmentou-se a população em três faixas etárias < 40 anos, 40 a 59 anos e ≥ 60 anos, sendo a distribuição de pacientes calculada com base na projeção populacional do ano de 2022. (98) Em seguida, obteve-se a média da mortalidade anual para cada faixa etária, considerando-se a média simples da Tábua de mortalidade do IBGE. (90) Na mortalidade geral, aplicou-se a taxa de mortalidade padronizada para LES para calcular-se a mortalidade ajustada. (91)

Tabela 53. Taxa de mortalidade ajustada para LES.

Dado	< 40 anos	40 a 59 anos	≥ 60 anos
Distribuição da população	46,30%	34,12%	19,58%
Mortalidade geral	0,0835%	0,3751%	6,7231%

SMR para LES	10,7	3,7	1,4
Mortalidade ajustada para LES	0,8930%	1,3880%	9,4123%

SMR: *Standardized mortality ratio*; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Fonte: Projeção Populacional 2000-2060; Tábua de Mortalidade IBGE 2022; Bernatsky et al., 2006. (90,91,98)

Em 2022, dos 401 pacientes elegíveis foram estimadas 11 mortes, resultando em 390 pacientes prevalentes em 2023. Com os dados de incidência, funil epidemiológico e mortalidade da LES, calculou-se o número de pacientes elegíveis novos para os anos de 2023 a 2027. (Tabela 54)

Tabela 54. Estimativa epidemiológica: Projeção de pacientes elegíveis de 2023 a 2027.

Dado	2023	2024	2025	2026	2027
Residente (≥ 18 anos)	163.790.796	165.649.923	167.433.295	169.139.382	170.767.464
Prevalente	390	415	440	465	490
Incidente	36	36	37	37	38
Mortes	11	11	12	12	12
Pacientes elegíveis	426	452	477	502	528

Fonte: Elaboração própria.

8.5 Custo de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados apenas os custos de tratamento, tal premissa pode ser considerada conservadora, uma vez que não são contemplados os benefícios clínicos da terapia adjuvante com Benlysta® (belimumabe), como a redução na ocorrência de *flares*, por exemplo.

De acordo com dados obtidos do número de APAC atribuídas ao CID-10 M32 para pacientes com idade ≥18 anos em 2021, 75,65% e 24,35% utilizaram antimaláricos (hidroxicloroquina e cloroquina) e imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e metotrexato), respectivamente. (87) Para o uso de corticosteroides, Abreu et al., 2021, relataram que 71,30% dos pacientes brasileiros fazem uso deste fármaco. (93)

Para o levantamento de custos dos medicamentos seguiram-se as mesmas premissas adotadas na seção 7.10.1 considerando o custo de Benlysta® (belimumabe) conforme preço proposto

para incorporação de R\$ 1.105,34 por frasco de 400 mg, ou seja, PF 18% com 61,50% de desconto. Os demais medicamentos sendo custeados com base nas informações consultadas no SIASG pelo BPS (22/12/2020 a 22/06/2022). (88)

Tabela 55. Custo anual de tratamento.

Tratamento	% de uso	Dose	Custo por mg	Custo anual
Belimumabe + Tratamento padrão				R\$24.506,69
Belimumabe	100,00%	10,00 mg/kg	R\$1.105,34 ^a	R\$23.425,72
Corticosteroide*	71,30%	8,80 mg	R\$0,0105	R\$24,05
Antimaláricos	75,65%	400 mg	R\$0,0081	R\$894,64
Imunossuppressores	24,35%	2,50 mg/kg	R\$0,0112	R\$162,28
Tratamento padrão				R\$ 1.085,91
Corticosteroide*	71,30%	10,61 mg	R\$0,0105	R\$28,99
Antimaláricos	75,65%	400 mg	R\$0,0081	R\$894,64
Imunossuppressores	24,35%	2,50 mg/kg	R\$0,0112	R\$162,28

a: Preço proposto para incorporação referente a apresentação de 400 mg.

* Dose média apresentada após um ano de tratamento conforme resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76 (Tabela 29).

Fonte: Resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76; Banco de Preço em Saúde (BPS); Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Lúpus Eritematoso Sistêmico, SIA/SUS. (15,60,61,87,88,93)

8.6 Participação de mercado

Para a análise de impacto orçamentário partiu-se de um cenário de referência, no qual 100% da população elegível é tratada com o tratamento padrão. Em seguida criou-se um cenário projetado com a inclusão do Benlysta® (belimumabe) como terapia adjuvante ao tratamento padrão como opção terapêutica. Neste cenário projetado, assumiu-se que os pacientes adicionariam o Benlysta® (belimumabe) ao tratamento padrão de forma gradual, aumentando o percentual de pacientes ao longo do tempo. (Tabela 56)

Tabela 56. Participação de mercado.

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário referência					
Belimumabe + Tratamento padrão	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Tratamento padrão	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Cenário projetado					
Belimumabe + Tratamento padrão	50,00%	62,50%	75,00%	87,50%	100,00%
Tratamento padrão	50,00%	37,50%	25,00%	12,50%	0,00%

Fonte: Elaboração própria.

8.7 Resultados da análise de impacto orçamentário

8.7.1 Cenário 1 – Pacientes em tratamento para LES no SUS (demanda aferida)

Considerando a população elegível para os anos de 2023 a 2027, o custo anual de tratamento e as participações de mercado sugeridas, estimou-se que a inclusão do Benlysta (belimumabe) como terapia adjuvante ao tratamento padrão resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 23,7 milhões em cinco anos, com um incremento de R\$ 2,2 milhões em 2023, chegando a R\$ 7,8 milhões em 2027. (Tabela 57)

Tabela 57. Impacto Orçamentário: Demanda aferida.

Ano	Cenário referência	Cenário Projetado	Incremental
2023	R\$206.449	R\$2.432.789	R\$2.226.339
2024	R\$237.826	R\$3.443.708	R\$3.205.882
2025	R\$273.972	R\$4.705.718	R\$4.431.746
2026	R\$315.611	R\$6.271.791	R\$5.956.180
2027	R\$363.578	R\$8.205.201	R\$7.841.622
Total	R\$1.397.437	R\$25.059.206	R\$23.661.770

Fonte: Elaboração própria.

8.7.2 Cenário 2 – Estimativa epidemiológica de pacientes elegíveis

Considerando a população elegível para os anos de 2023 a 2027, o custo anual de tratamento e as participações de mercado sugeridas, estimou-se que o Benlysta® (belimumabe) como terapia adjuvante resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 42,6 milhões em cinco anos, com um incremento de R\$ 5,0 milhões em 2023, chegando a R\$ 12,4 milhões em 2027. (Tabela 58)

Tabela 58. Análise de impacto orçamentário.

Ano	Cenário referência	Cenário Projetado	Incremental
2023	R\$462.980	R\$5.455.730	R\$4.992.750
2024	R\$490.405	R\$7.101.027	R\$6.610.622
2025	R\$517.976	R\$8.896.711	R\$8.378.735
2026	R\$545.664	R\$10.843.391	R\$10.297.727
2027	R\$573.443	R\$12.941.398	R\$12.367.956
Total	R\$2.590.467	R\$45.238.257	R\$42.647.790

Fonte: Elaboração própria.

8.8 Análise de sensibilidade

8.8.1 Projeção de pacientes elegíveis

Para análise de sensibilidade do impacto orçamentário variou-se a projeção da população elegível, considerando uma variação arbitrária de 20% para mais e para menos do valor base utilizado na análise. Para tal, foi variado o percentual de pacientes com falha terapêutica a pelo menos dois imunossupressores de 1,58% para 1,26% a 1,90%.

O número de pacientes considerados para a análise de sensibilidade para os dois cenários, demanda aferida e estimativa epidemiológica, estão apresentados na Tabela 59.

Tabela 59. Análise de sensibilidade: Variação da Projeção da População Elegível.

Dado	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário 1: Demanda aferida					
Limite inferior	152	175	202	233	268
Cenário base	190	219	252	291	335
Limite superior	228	263	303	349	402
Cenário 2: Estimativa epidemiológica					
Limite inferior	341	361	382	402	422
Cenário base	426	452	477	502	528
Limite superior	512	542	572	603	634

Fonte: Elaboração própria.

Ao considerar os limites inferiores e superiores, calculou-se o impacto orçamentário de 5 anos para ambos os cenários. (Tabela 60)

Para o cenário 1, de demanda aferida, o impacto orçamentário em cinco anos variou de R\$ 18,9 milhões a R\$ 28,4 milhões, considerando um cenário base de R\$ 23,7 milhões. Já para o cenário de estimativa epidemiológica, a variação foi de R\$ 34,1 milhões a R\$ 51,2 milhões, considerando um cenário base de R\$ 42,6 milhões.

Tabela 60. Impacto orçamentário em 5 anos: Projeção da População Elegível.

Impacto orçamentário em 5 anos	Cenário referência	Cenário Projetado	Incremental
Cenário 1: Demanda aferida			
Limite inferior	R\$1.117.949	R\$20.047.365	R\$18.929.416
Cenário base	R\$1.397.437	R\$25.059.206	R\$23.661.770
Limite superior	R\$1.676.924	R\$30.071.047	R\$28.394.123
Cenário 2: Estimativa epidemiológica			
Limite inferior	R\$2.072.374	R\$36.190.606	R\$34.118.232

Cenário base	R\$2.590.467	R\$45.238.257	R\$42.647.790
Limite superior	R\$3.108.561	R\$54.285.909	R\$51.177.348

Fonte: Elaboração própria.

8.8.2 Participação de mercado

Também foi variada a participação de mercado do Benlysta® (belimumabe) como terapia adjuvante ao tratamento padrão.

Em um primeiro cenário considerou-se uma participação de mercado conservadora, com 30% dos pacientes utilizando o Benlysta® (belimumabe) adjuvante ao tratamento padrão em 2023, aumentando esta participação em 10% ao ano, totalizando 70% dos pacientes em 2027. Já o segundo cenário, cenário agressivo, considerou o uso de Benlysta® (belimumabe) em 70% da população em 2023, aumentando a participação de mercado em 7,5% ao ano, chegando em 100% da população em 2027. Por último, um cenário de “troca total”, considerando que todos os pacientes tratariam com Benlysta® (belimumabe) adjuvante ao tratamento padrão desde o primeiro ano do impacto orçamentário.

Para o cenário de demanda aferida, estimou-se um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 15,9 a R\$ 30,1 milhões. Já para o cenário de estimativa epidemiológica a estima-se um impacto orçamentário de R\$ 28,5 a R\$ 55,9 milhões, também em cinco anos. (Tabela 61)

Tabela 61. Impacto orçamentário em 5 anos: Participação de mercado.

Impacto orçamentário em 5 anos	Cenário referência	Cenário Projetado	Incremental
Cenário 1: Demanda aferida			
Cenário conservador (30% a 70%)	R\$1.397.437	R\$17.312.875	R\$15.915.439
Cenário base (50% a 100%)	R\$1.397.437	R\$25.059.206	R\$23.661.770
Cenário agressivo (70% a 100%)	R\$1.397.437	R\$27.650.406	R\$26.252.969
Troca total	R\$1.397.437	R\$31.537.206	R\$30.139.769
Cenário 2: Estimativa epidemiológica			

Cenário conservador (30% a 70%)	R\$2.590.467	R\$31.121.606	R\$28.531.139
Cenário base (50% a 100%)	R\$2.590.467	R\$45.238.257	R\$42.647.790
Cenário agressivo (70% a 100%)	R\$2.590.467	R\$50.527.513	R\$47.937.046
Troca total	R\$2.590.467	R\$58.461.396	R\$55.870.929

Fonte: Elaboração própria.

9 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. (33) 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. (1) 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. (1,7)

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 (56–59), cinco ECRs (60–64), e 13 estudos observacionais (seis que reportaram dados do estudo OBSERVE). (65–73,75–77) Foram apresentadas como evidências adicionais no Anexo I, análises combinadas dos ECR, estudos de extensão e análises de subgrupos. (81-84, 102-123)

Os achados desta revisão demonstram que tanto nos ECR, quanto nos estudos observacionais e de longo prazo, o belimumabe demonstrou eficácia e segurança consistente ao longo do tempo. 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 (56,57), comprovando, portanto, a sua maior eficácia juntamente a um perfil de segurança similar ao comparador. (59) Adicionalmente, Shamliyan *et al.*, 2017 (58), reportaram que o uso do belimumabe em adjuvância demonstrou prevenir *flares* e reduzir 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. (58)

O ECR BLISS-52 (60) 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 (61), 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 SDI requer uma melhora em mais de um indicador tornando o desfecho utilizado uma medida robusta para avaliação de eficácia do belimumabe.

De forma geral, os desfechos de segurança avaliados nos ECRs BLISS-52 e 76, bem como no BEL113750, EMBRACE e BASE foram semelhantes entre os estudos. (60–64) Além disso, foi possível observar, através de dados reportados por van Vollenhoven *et al.*, 2020 (99), 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. O estudo de Wallace *et al.*, 2019 também corroborou o achado de segurança a longo prazo nos pacientes que utilizaram belimumabe em até 13 anos de acompanhamento. (128)

Reforçando os achados nos estudos pivotais, 13 estudos observacionais foram incluídos, estes 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. Tais desfechos foram avaliados em intervalos que variaram de seis a 48 meses, indicando a manutenção da eficácia em um período de até quatro anos. (65–73,75–77) De fato, é importante reforçar que em um dos estudos observacionais que acompanhou os pacientes por 48 meses, a taxa de resposta mensurada pelo SRI-4 foi de 75,8%. Nesse mesmo estudo, em 48 meses, a dose média de prednisona passou de 10,61 mg/dia no *baseline* para 3,55 mg/dia, indicando uma redução significativa com o uso de belimumabe nesse período. (77)

Como mostrado na análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS, o uso da terapia adjuvante com belimumabe apresentou um maior custo com maior efetividade. Observou-se um aumento de 0,69 anos de vida com a necessidade de um investimento adicional de aproximadamente R\$ 84 mil, o que gerou uma RCEI de R\$ 121.742 por ano de vida ganho. Tanto a análise de sensibilidade determinística quanto a probabilística demonstraram a robustez do modelo, minimizando assim as incertezas inerentes as análises econômicas.

Para análise de impacto orçamentário, assumiu-se que os pacientes elegíveis a belimumabe seriam adultos (≥ 18 anos de idade) com LES que apresentam alto grau de atividade da doença (sem nefrite lúpica ativa grave ou lúpus ativo grave no sistema nervoso central), apesar do tratamento padrão que não tenham respondido adequadamente ao uso de ao menos dois imunossupressores disponíveis no SUS (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e metotrexato). O alto grau de atividade da doença foi definido pela presença de anti-DNA positivo, baixo complemento (C3 ou C4) e SELENA-SLEDAI basal ≥ 10 .

Considerando a população aferida no DATASUS em tratamento para LES no SUS, estimou-se que a inclusão do Benlysta (belimumabe) como terapia adjuvante ao tratamento padrão para pacientes com LES e alta atividade de doença resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 2,2 milhões no primeiro ano e de R\$ 7,8 milhões no quinto ano. O impacto acumulado em 5 anos com a inclusão de belimumabe em adjuvância foi de R\$ 23,7 milhões. A análise de sensibilidade demonstrou que o impacto acumulado em 5 anos varia de 15,9 a 30,1 milhões.

Assim, o tratamento com Benlysta® (belimumabe) representa uma opção terapêutica eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de pacientes adultos com LES ativo.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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 10;20(5):453–62.
3. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Buchar)*. New York, NY: Springer New York; 2011 Oct;6(4):330–6.
4. 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 28;40(1):4–14.
5. 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.
6. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958–67.
7. 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.
8. 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.
9. 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. Arthritis Research & Therapy*; 2020;22(1):1–12.
10. Kalunian K, Merrill JT. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(6):1501–14.

11. 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.
12. 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.
13. Mosak J, Furie R. Comparative Safety of Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Nov;38(4):795–807.
14. Strand V, Galateanu C, Pushparajah D, Nikaï E, Sayers J, Wood R, et al. Limitations of current treatments for systemic lupus erythematosus: a patient and physician survey. *Lupus*. 2013 Jul 1;22(8):819–26.
15. 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.
16. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Benlysta® (belimumabe) [Bula]. 2022. p. 43.
17. 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 1;56(11):1945–61.
18. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. Springer US; 2021;17(9):515–32.
19. 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.
20. 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.
21. Pereira Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002;11(8):528–32.

22. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):594–7.
23. 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*. Elsevier Editora Ltda.; 2017;57(6):574–82.
24. 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. *Rev Bras Reumatol*. 2005 Dec;45(6):339–42.
25. Olesińska M, Saletra A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*. 2018;56(1):45–54.
26. 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.
27. 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.
28. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/DATASUS). 2021.
29. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep 6;71(9):1400–12.
30. 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 10;5(1):237–49.
31. 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.
32. 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 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565224/>
 33. 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.
 34. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Consultas - Detalhes do Produto: Benlysta [Internet]. 2022. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351699419201015/>
 35. U.S. Food and Drug Administration (FDA). BENLYSTA (belimumab) for injection, for intravenous use. BENLYSTA (belimumab) injection, for subcutaneous use. 2021. p. 61.
 36. European Medicines Agency (EMA). Benlysta : EPAR - Product Information. 2021. p. 109.
 37. Dennis GJ. Belimumab: A BLYS-specific inhibitor for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Clin Pharmacol Ther*. Nature Publishing Group; 2012;91(1):143–9.
 38. LQFEx. Cloroquina [Bula]. 2020. p. 8.
 39. EMS/SA. Sulfato de hidroxiclороquina [Bula]. 2022. p. 18.
 40. Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A. CELESTONE® SOLUSPAN (acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona) [Bula]. 2021. p. 13.
 41. Laboratório Teuto Brasileiro S/A. Dexametasona [Bula]. 2021. p. 12.
 42. Fresenius Kabi Brasil Ltda. Succinato sódico de metilprednisolona [Bula]. 2022. p. 21.
 43. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Prednisona [Bula]. 2021. p. 8.
 44. Fundação para o Remédio Popular – FURP. FURP-AZATIOPRINA [Bula]. 2022. p. 16.
 45. Germed Farmacêutica Ltda. Ciclosporina [Bula]. 2021. p. 26.

46. Baxter Hospitalar Ltda. Genuxal (ciclofosfamida) [Bula]. 2021. p. 50.
47. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. LADOGAL® (danazol) [Bula]. 2020. p. 12.
48. Blau Farmacêutica S.A. Metotrexato [Bula]. 2022. p. 15.
49. Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A. Tecnomet® (metotrexato) [Bula]. 2021. p. 16.
50. Fundação Ezequiel dias - FUNED. FUNED - Talidomida [Bula]. 2021. p. 21.
51. 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.
52. 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. 2019. 72 p.
53. 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;j4008.
54. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
55. 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.
56. Kandala N-B, 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.
57. 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. Elsevier; 2016;38(5):1134–40.
58. 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):1479–506.e45.

59. 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.
60. 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*. Elsevier Ltd; 2011;377(9767):721–31.
61. 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.
62. 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.
63. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Wei JC-C, 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.
64. 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. *Arthritis and Rheumatology*. 2022. 112-123 p.
65. 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.
66. 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 23;35(7):1719–23.
67. 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. Springer Healthcare*; 2016;3(2):271–90.
 68. 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.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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. Springer Berlin Heidelberg*; 2017;37(6):865–73.
 72. 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.
 73. 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).
 74. 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.

75. 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.
76. 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.
77. 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 12;72(8):1314–24.
78. 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.
79. 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 15;61(9):1168–78.
80. 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.
81. 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.
82. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D’Cruz DP, Askanase A, Roth DA, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: Results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013;22(1):63–72.
83. 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.

84. 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*. England; 2013 Feb;22(2):144–54.
85. 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.
86. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus - Technology appraisal guidance [TA752] [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta752/chapter/1-Recommendations>
87. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Produção ambulatorial (SIA-SUS) [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 28]. Available from: <http://sia.datasus.gov.br/principal/index.php>
88. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 28]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>
89. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 150 p.
90. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas completas de mortalidade [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 28]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
91. Bernatsky S, Boivin J, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2550–7.
92. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2022. [cited 2022 Jun 28]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
93. Abreu MM, Fernandes V, Monticielo OA, Maiorano AC, Beserra FS, Lamarão FR, et al.

Characterization of the Patterns of Care, Access and Direct Costs of Systemic Lupus Erythematosus in Brazil: Findings from the Macunaíma Study - ACR Meeting Abstracts. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:suppl 10.

94. Brasil. Ministério da Fazenda. Banco Central do Brasil. Cotações e boletins [Internet]. [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>
95. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS) [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 28]. Available from: <http://sihd.datasus.gov.br/principal/index.php>
96. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Ministério da Saúde. 2012. 76 p.
97. Sassi RH, Hendler JV, Piccoli GF, Gasparin AA, da Silva Chakr RM, Brenol JCT, et al. Age of onset influences on clinical and laboratory profile of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):89–95.
98. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060 [Internet]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/projpopbr.def>
99. 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 1;59(2):281–91.
100. 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.
101. 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.

102. 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 19;25(14):1587–96.
103. 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.
104. 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 16;8.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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*. Elsevier Ltd; 2019;1(3):e163–73.
109. 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.
110. 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.

111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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 15;8(1):e001669.
116. 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.
117. 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.
118. 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*. Taylor & Francis; 2019;29(3):452–60.
119. 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 3;30(2):313–20.

120. 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 16;
121. 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 5;28(2):211–28.
122. Furie R, Petri MA, Strand V, Gladman DD, Zhong ZJ, Freimuth WW. Clinical, laboratory and health-related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: A post hoc analysis of the phase 3 belimumab trials. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1).
123. Echeverri A, Posso-Osorio I, Figueroa C, Suso J-P, Hormaza A, Bonilla-Abadía F, et al. Effects of belimumab in Colombian patients with systemic lupus erythematosus; a prospective observational study. *Rev Colomb Reumatol (English Ed)*. 2017 Jul;24(3):159–63.
124. Pascoe K, Lobosco S, Bell D, Hoskin B, Chang DJ, Pobiner B, et al. Patient- and Physician-reported Satisfaction With Systemic Lupus Erythematosus Treatment in US Clinical Practice. *Clin Ther*. 2017 Sep;39(9):1811–26.
125. Emamikia S, Gentline C, Chatzidionysiou K, Arnaud L, van Vollenhoven R. Relationship between glucocorticoid dose and adverse events in systemic lupus erythematosus: data from a randomized clinical trial. *Scand J Rheumatol*. 2018 Mar 4;47(2):131–40.
126. Anjo C, Mascaró Jr J-M, Espinosa G, Cervera R. Effectiveness and safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-world setting. *Scand J Rheumatol*. 2019 Nov 2;48(6):469–73.
127. Jolly M, Annapureddy N, Arnaud L, Devilliers H. Changes in quality of life in relation to disease activity in systemic lupus erythematosus: post-hoc analysis of the BLISS-52 Trial. *Lupus*. 2019 Dec 1;28(14):1628–39.
128. 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.
129. Birt JA, Wu J, Griffing K, Bello N, Princic N, Winer I, et al. Corticosteroid dosing and opioid

- use are high in patients with SLE and remain elevated after belimumab initiation: a retrospective claims database analysis. *Lupus Sci Med*. 2020 Dec 23;7(1):e000435.
130. Ceccarelli F, Cipriano E, Natalucci F, Perricone C, Olivieri G, Orefice V, et al. Belimumab is Able to Induce a Significant Improvement of Joint Activity Status in Patients Diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus: Results From a 12-Month Longitudinal Study. *Isr Med Assoc J*. 2020 Jul;22(7):415–9.
 131. Nakai T, Fukui S, Ikeda Y, Shimizu H, Tamaki H, Okada M. Potential and prognostic factor for belimumab-free remission in patients with systemic lupus erythematosus: a single-center retrospective analysis. *Clin Rheumatol*. 2020 Dec 24;39(12):3653–9.
 132. Scher F, Fourtage M, Gottenberg J, Chatelus E. Retour d'expérience sur l'utilisation du belimumab en conditions réelles dans le cadre du traitement de patients lupiques. *J Pharm Clin*. 2020;39(3):125–32.
 133. Birt JA, Hadi MA, Sargalo N, Brookes E, Swinburn P, Hanrahan L, et al. Patient Experiences, Satisfaction, and Expectations with Current Systemic Lupus Erythematosus Treatment: Results of the SLE-UPDATE Survey. *Rheumatol Ther*. 2021 Sep 24;8(3):1189–205.
 134. Borg A, Gomez A, Cederlund A, Cobar F, Qiu V, Lindblom J, et al. Contribution of abnormal BMI to adverse health-related quality of life outcomes after a 52-week therapy in patients with SLE. *Rheumatology*. 2021 Sep 1;60(9):4205–17.
 135. Lokhandwala T, Coutinho AD, Bell CF. Retrospective Analysis of Disease Severity, Health Care Resource Utilization, and Costs Among Patients Initiating Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Ther*. Elsevier Inc.; 2021;43(8):1320–35.
 136. Scheinberg MA, Golmia AP, Golmia RP, de Souza Molotievski RN, dos Santos Cortada AP. Lupus low disease activity (SLE) in patients treated with belimumab: a single-center real-life experience (2016–2019). *Clin Rheumatol*. 2021 Mar 14;40(3):923–7.
 137. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 25;2021(2).
 138. Chiang H-Y, Guo Z-A, Wu T-W, Peng T-R. Efficacy and safety of belimumab therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2022 May 23;31(6):666–73.

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 ECR, estudos de extensão e análises de subgrupos de forma a contribuir com o corpo de evidências principais e complementar os achados dos estudos clínicos pivotais.

De forma adicional às evidências principais, foram incluídas 14 análises combinadas desses ECRs, nove estudos de extensão e três análises de subgrupo (Tabela 62, Tabela 63, Tabela 64, Tabela 65 e Tabela 66). 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. (80–83,100–109) 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. (99,110–117) As análises de subgrupo demonstraram dados de eficácia e segurança em pacientes japoneses com LES. (118–120)

Tabela 62. Características metodológicas de análises combinadas – parte um.

Autor, data	van Vollenhoven, 2012 (80)	Stohl, 2012 (100)	Manzi, 2012 (81)	Dooley, 2013 (82)	Strand, 2014 (83)	van Vollenhoven, 2016 (101)
Local do estudo	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)
Duração do estudo	52 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas
Delineamento	Análise combinada de ECRs (60,61)	Análise combinada de ECRs (60,61)	Análise combinada de ECRs (60,61)	Análise combinada de ECRs (60,61)	Análise combinada de ECRs (60,61)	Análise combinada de ECRs (60,61)
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 e placebo ¹ (N=1.684) ²	Belimumabe ¹ (BLISS-52- n=290; BLISS-76 – n=273) e placebo ¹ (BLISS-52- n=287; BLISS-76 – n=275) ¹	Belimumabe ¹ e placebo ¹ (N=1.684) ²	Belimumabe ¹ (N= 563) e placebo ¹ (N=562)	Belimumabe ¹ e placebo ¹ (N=1.684) ²	Belimumabe ¹ (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. ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base. ² Estudo apresentou tamanho amostral agrupado.

Tabela 63. Características metodológicas de análises combinadas – parte dois.

Autor, data	Schwartz, 2016 (102),	Chatzidionysiou, 2020 (103)	Gomez, 2021 (104)	Lindblom, 2021 (105)	Maslen, 2021 (106)	Oon, 2019 (107)
Local do estudo	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)
Duração do estudo	52 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas	52 semanas
Delineamento	Análise combinada de ECRs (60,61)	Análise combinada de ECRs (60,61)	Análise combinada de ECRs (60,61)	Análise combinada de ECRs (60,61)	Análise combinada de ECRs (60,61)	Análise combinada de ECRs (60,61)
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. ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base. ² Estudo apresentou tamanho amostral agrupado.

Tabela 64. Características metodológicas de análises combinadas e estudos de extensão de longo prazo.

Autor, data	Parodis, 2019 (108)	Parodis, 2019 (109)	Bruce, 2016 (110)	Urowitz, 2019 (111)	Urowitz, 2020 (112)	Furie, 2018 (113)
Local do estudo	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Bruce <i>et al.</i> , 2016 (110) e Canadá	Idem a Bruce <i>et al.</i> , 2016 (110) e Canadá	Idem a Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)
Duração do estudo	52 semanas	52 semanas	seis anos	cinco anos	≥cinco anos	≥sete anos
Delineamento	Análise combinada de ECRs (60,61)	Análise combinada de ECRs (60,61)	Estudo de extensão de ECRs (fase aberta) (60,61)	Estudo de extensão de ECRs (fase aberta) + estudo de coorte (TLC) (110)	Estudo de extensão de ECRs (fase aberta) + estudo de coorte (TLC) (110)	Estudo de extensão de Furie, 2011 (61)
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 e placebo ¹ (N=1.684) ²	Belimumabe ¹ e placebo ¹ (N=1.684) ²	Belimumabe ¹ (N=998)	Belimumabe ¹ (N=259) e placebo ¹ (TLC, N=706)	Belimumabe ¹ (N=592) e placebo ¹ (TLC, N=381)	Belimumabe ¹ (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; 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 65. Características metodológicas de estudos de extensão de longo prazo.

Autor, data	Strand, 2019 (114)	van Vollenhoven, 2020 (99)	Zhang, 2022 (115)	Struemper, 2022 (116)	Tanaka, 2021 (117)	Wallace, 2019 (128)
Local do estudo	Idem a Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	Idem a Navarra <i>et al.</i> , 2011 (60) e Furie <i>et al.</i> , 2011 (61)	China	Estados Unidos	Japão e Coreia do Sul	Idem a Wallace <i>et al.</i> , 2009 (80)
Duração do estudo	Seis anos	≤ oito anos	≤ seis anos	≤ seis anos	< sete anos	≤ 13 anos
Delineamento	Estudo de extensão de Furie, 2011 (61)	Estudo de extensão de Navarra, 2011 e Furie, 2011 (60,61)	Estudo de extensão de Zhang, 2018 (62)	Estudo de extensão de Furie, 2011 (61)	Estudo de extensão de Zhang, 2018 (62)	Estudo de extensão de Wallace, 2009 (80)
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=268)	Belimumabe ¹ (N=738)	Belimumabe ¹ (N=424)	Belimumabe ¹ (N=268)	Belimumabe ¹ (N=142)	Belimumabe ¹ (N=298)
Desfechos principais	Qualidade de vida	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; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde, ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base.

Tabela 66. Características metodológicas de análises de subgrupo.

Autor, data	Tanaka, 2019 (118),	Tanaka, 2020 (119),	Tanaka, 2021 (120)
Local do estudo	Japão	Japão	Japão
Duração do estudo	52 semanas	52 semanas	<sete anos
Delineamento	Estudo de subgrupo de Zhang, 2018 (62)	Estudo de subgrupo de Zhang, 2018 (62)	Estudo de subgrupo de Zhang, 2018 e de Tanaka., 2021 (62,117)
População	Pacientes adultos com LES em uso de belimumabe	Pacientes adultos com LES em uso de belimumabe	Pacientes adultos com LES em uso de belimumabe
Intervenção e comparadores	Belimumabe ¹ (N=39) e placebo ¹ (N=21)	Belimumabe ¹ (N=39) e placebo ¹ (N=21)	Belimumabe ¹ (N=71)
Desfechos principais	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; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde, ¹ Uso em adjuvância, mantendo-se a terapia padrão de base.

Análises combinadas BLISS-52 e BLISS-76

van Vollenhoven *et al.*, 2012 (80), avaliaram através de uma análise combinada dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (60,61), 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 (100), também avaliaram o *pool* de pacientes incluídos nos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (60,61) quanto a variações em autoanticorpos, Igs e complemento. Especificamente os pacientes incluídos no BLISS-76 (61), 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 (81), 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 (60,61), 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 (82), realizaram uma análise *post-hoc* agrupada dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (60,61), 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 (83), 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 (60,61) foram avaliados pelo SRI na semana 52. As avaliações dos desfechos reportados pelos pacientes incluíram SF-36, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue scale* (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 (101), examinaram os efeitos do tratamento com belimumabe na dose de corticosteroide em pacientes com LES incluídos nos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (60,61), 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 (102), 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 (60,61).

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 (103), conduziram uma análise *post-hoc* usando dados agrupados dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (60,61), 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 (104), conduziram uma análise combinada dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (60,61) 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 (60,61), 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 (105), 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 (60,61), 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 (106), 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 (60,61), e de um estudo de belimumabe administrado por via subcutânea (SC, não descrito nessa revisão). 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 (107), 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 (60,61), 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 (60,61), 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. (60,61)

Parodis *et al.*, 2019 (108), conduziram uma análise *post-hoc* dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (60,61), 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 (109), publicaram resultados combinados dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (60,61), 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 (110), 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. (60,61) 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 mITT³ 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 67). 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 67. 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. (110) 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.

³ 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 68).

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 68. 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 malignas^b							
	26 (2,6)	4 (0,4)	3 (0,3)	8 (0,9)	7 (1,0)	2 (0,3)	0
Reações de infusão 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. (110) 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 (111), compararam a lesão de órgãos em pacientes com LES que receberam belimumabe no estudo BLISS-LTE (110), 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 69). 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 69. 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 anos, média (EP)	0,782	0,333	-0,450 (0,116)
IC 95%	0,630 a 0,935	0,167 a 0,498	-0,676 a -0,223
p-valor			<0,001

Urowitz, 2019. (111) 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 (112), 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 (110) 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 intravenoso podem ter redução da progressão do dano de órgãos em relação à terapia padrão isolada.

Furie *et al.*, 2018 (113), 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. (61)

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 (114), 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 (61) foram incluídos no estudo de extensão BEL112233. (113) 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 (99), realizaram um estudo de extensão (BEL112234) dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 (60,61), 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 (115), avaliaram a segurança e eficácia em longo prazo do belimumabe em pacientes chineses com LES incluídos no ECR de fase III BEL113750. (62)

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 $\leq 7,5$ 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 (116), realizaram um estudo de extensão (análise *post-hoc* [BEL112233]) do ECR BLISS-76 (61), 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 (61), 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 (117), 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 (62) ou de um estudo de belimumabe administrado por via SC (não descrito nessa revisão) 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 (128), 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 4 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 (≥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. (128)

Análises de subgrupo

Tanaka *et al.*, 2019 (118), conduziram um estudo de subgrupo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do belimumabe intravenoso mais a terapia padrão no subgrupo de pacientes japoneses incluídos no ECR BEL113750. (62)

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 (119), 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. (62) 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 (120), 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 inclui aqueles que completaram os estudos BEL113750 (62), ou de um estudo de belimumabe administrado por via SC (não descrito nessa revisão) e que também foram inscritos em um estudo de extensão aberto (BEL114333). (117) 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.

ANEXO 2.FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

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

	Wei, 2016 (57)		Lee, 2018 (59)		Kandala, 2013 (56)		Shamliyan, 2017 (58)	
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?	(X) Sim	Para Sim	(x) Sim	Para Sim	(x) Sim	Para Sim	(x) Sim	Para Sim
	() Não	(X) População	() Não	(X) População	() Não	(X) População	() Não	(X) População
		(X) Intervenção		(X) Intervenção		(X) Intervenção		(X) Intervenção
		(X) Grupo comparador		(x) Grupo comparador		(x) Grupo comparador		(x) Grupo comparador
		(X) Desfecho		(X) Desfecho		(X) Desfecho		(X) Desfecho
		Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento		Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento		Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento		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	Para Sim parcial:	() Sim	Para Sim parcial:	() Sim	Para Sim parcial:	() Sim	Para Sim parcial:
	(X) Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?	() Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?	() Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?	(X) Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?
	() Não	(X) Pergunta de pesquisa da revisão	(X) Não	() Pergunta de pesquisa da revisão	(X) Não	() Pergunta de pesquisa da revisão	() Não	(X) Pergunta de pesquisa da revisão

		(X) Estratégia de busca		() Estratégia de busca		() Estratégia de busca		(X) Estratégia de busca
		(X) Avaliação do risco de viés		() Avaliação do risco de viés		() Avaliação do risco de viés		(X) Avaliação do risco de viés
		Para sim?		Para sim?		Para sim?		Para sim?
		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:
		(X) Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e		() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e		() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e		() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e
		(X) Um plano para investigar causas de heterogeneidade		() Um plano para investigar causas de heterogeneidade		() Um plano para investigar causas de heterogeneidade		() Um plano para investigar causas de heterogeneidade
		() Justificativa para qualquer alteração do protocolo		() Justificativa para qualquer alteração do protocolo		() Justificativa para qualquer alteração do protocolo		() Justificativa para qualquer alteração do protocolo
3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	(X) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (X) Explicação para incluir somente um ECR	(X) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (X) Explicação para incluir somente um ECR	() Sim () Sim parcial (X) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía	() Sim () Sim parcial (X) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía

() ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados

() ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados

() ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados

() ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados

TODOS os seguintes?

() Pergunta de pesquisa da revisão

() Estratégia de busca

() Avaliação do risco de viés

Para sim?

Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:

() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e

() Um plano para investigar causas de heterogeneidade

() Justificativa para qualquer alteração do protocolo

TODOS os seguintes?

() Pergunta de pesquisa da revisão

() Estratégia de busca

() Avaliação do risco de viés

Para sim?

Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:

() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e

() Um plano para investigar causas de heterogeneidade

() Justificativa para qualquer alteração do protocolo

4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*

☐ Sim
☒ Sim parcial
☐ Não

Para Sim parcial (todos os seguintes):

☒ Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)

☒ Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca

☒ Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)

Para Sim, determinar também (todos os seguintes)?

☒ Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

☐ Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/
Consultou especialistas na área

☐ Sim
☒ Sim parcial
☐ Não

Para Sim parcial (todos os seguintes):

☒ Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)

☒ Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca

☒ Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)

Para Sim, determinar também (todos os seguintes)?

☒ Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

☐ Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/
Consultou especialistas na área

☐ Sim
☒ Sim parcial
☐ Não

Para Sim parcial (todos os seguintes):

☒ Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)

☒ Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca

☒ Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)

Para Sim, determinar também (todos os seguintes)?

☐ Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

☒ Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/
Consultou especialistas na área

☐ Sim
☒ Sim parcial
☐ Não

Para Sim parcial (todos os seguintes):

☒ Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)

☒ Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca

☒ Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)

Para Sim, determinar também (todos os seguintes)?

☐ Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

☒ Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/
Consultou especialistas na área

		() Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta		() Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta		(X) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta		() Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta
		(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		(X) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	() 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	() 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	(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

6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	() Sim (X) Não	Se sim, um dos seguintes: () 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	() Sim (X) Não	Se sim, um dos seguintes: () 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) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (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) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (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	() 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	() 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	() 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 cada estudo potencialmente relevante		Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante		Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante		Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante
8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?	() Sim (X) Sim parcial () Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (X) Descreveram população (X) Descreveram intervenções () Descreveram comparadores () Descreveram desfechos (X) Descreveram os desenhos de estudos	() Sim (X) Sim parcial () Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (X) Descreveram população (X) Descreveram intervenções (X) Descreveram comparadores () Descreveram desfechos (X) Descreveram os desenhos de estudos	() Sim (X) Sim parcial () Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (X) Descreveram população (X) Descreveram intervenções (X) Descreveram comparadores () Descreveram desfechos (X) Descreveram os desenhos de estudos	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): () Descreveram população () Descreveram intervenções () Descreveram comparadores () Descreveram desfechos () Descreveram os desenhos de estudos
		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (X) Descreveram população em detalhes () Descreveram intervenções em detalhes		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (X) Descreveram população em detalhes () Descreveram intervenções em detalhes		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (X) Descreveram população em detalhes () Descreveram intervenções em detalhes		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: () Descreveram população em detalhes () Descreveram intervenções em detalhes

		(incluindo doses onde relevante)		(incluindo doses onde relevante)		(incluindo doses onde relevante)		(incluindo doses onde relevante)
		() Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)		() Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)		() Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)		() Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)
		() Descreveram o cenário do estudo		() Descreveram o cenário do estudo		() Descreveram o cenário do estudo		() Descreveram o cenário do estudo
		() Tempo de seguimento		(x) Tempo de seguimento		() Tempo de seguimento		() 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	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR
	(X) Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	() Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	(X) Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	(X) Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
	() Sim parcial		() Sim parcial		() Sim parcial		() Sim parcial	
	() Não	(X) Alocação não oculta, e	(X) Não	() Alocação não oculta, e	() Não	(X) Alocação não oculta, e	() Não	(X) Alocação não oculta, e
	() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados	(X) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)	() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados	() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)	() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados	(X) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)	() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados	(X) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)
	Ensaio clínico não-randomizados		Ensaio clínico não-randomizados		Ensaio clínico não-randomizados		Ensaio clínico não-randomizados	
	() Sim		() Sim		() Sim		() Sim	
	() Sim Parcial		() Sim Parcial		() Sim Parcial		() Sim Parcial	
	() Não		() Não		() Não		() Não	
	() Incluído somente Ensaios	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:	() Incluído somente Ensaios	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:	() Incluído somente Ensaios	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:	() Incluído somente Ensaios	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

Clínicos randomizados	(X) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e (X) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico	Clínicos randomizados	() Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e () Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico	Clínicos randomizados	(X) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e (X) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico	Clínicos randomizados	(X) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e (X) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico
	Ensaio Clínico não-randomizado		Ensaio Clínico não-randomizado		Ensaio Clínico não-randomizado		Ensaio Clínico não-randomizado
	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:		Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:		Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:		Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
	() De confusão, e () De viés de seleção		() De confusão, e () De viés de seleção		() De confusão, e () De viés de seleção		() De confusão, e () De viés de seleção
	Para Sim, deve ser avaliado também RoB:		Para Sim, deve ser avaliado também RoB:		Para Sim, deve ser avaliado também RoB:		Para Sim, deve ser avaliado também RoB:
	() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e

		() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	() Sim (x) Não	Para Sim: () 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.	() Sim (x) Não	Para Sim: () 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.	() Sim (x) Não	Para Sim: () 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.	() Sim (x) Não	Para Sim: () 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.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para de combinação resultados?*	(X) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (X) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (X) E eles utilizaram uma técnica	(X) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (X) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (X) E eles utilizaram uma técnica	(X) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (X) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (X) E eles utilizaram uma técnica	(X) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (X) Os autores justificaram a 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.

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.

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.

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 foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis		() 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		() 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		() 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	
		() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.	
12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de	(X) Sim () Não	Para Sim: (X) incluíram apenas ECR com	() Sim (X) Não	Para Sim: () incluíram apenas ECR com	() Sim (X) Não	Para Sim: () incluíram apenas ECR com	(X) Sim () Não	Para Sim: (X) incluíram apenas ECR com	

viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	() Não foi conduzida meta-análise	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.	() Não foi conduzida meta-análise	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.	() Não foi conduzida meta-análise	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.	() Não foi conduzida meta-análise	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?*	() 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 discussão sobre o provável impacto do Risco	() 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 discussão sobre o provável impacto do Risco	(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 discussão sobre o provável impacto do Risco	(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 discussão sobre o provável impacto do Risco

		de viés aos resultados.		de viés aos resultados.		de viés aos resultados.		de viés aos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	☐ Sim ☒ 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 ☒ 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 ☐ 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 ☒ 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.
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 ☐ 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.	☐ Sim ☒ 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.	☐ Sim ☒ 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.	☒ Sim ☐ 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	Para SIM:	(X) Sim	Para SIM:	(X) Sim	Para SIM:	(X) Sim	Para SIM:
	() Não	(X) Os autores relataram não conflitos de interesse OU () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	() Não	(X) Os autores relataram não conflitos de interesse OU () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	() Não	() Os autores relataram não conflitos de interesse OU (X) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	() Não	(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**		Criticamente baixo**		Baixo***	

Fonte: Shea *et al.*, 2017. (53) *Domínios críticos. ** Possui algumas fraquezas não críticas e duas falhas crítica (ausência de discussão/avaliação e dos resultados do risco de viés e ausência da lista de excluídos). *** Possui algumas fraquezas não críticas e uma falha crítica (ausência da lista de excluídos).

Para a avaliação dos ECRs foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (52), que, conforme apresentado na Figura 13, 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. (60–64)

Figura 13. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
BLISS-52	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Resposta clínica	+	+	+	+	+	+	Low risk
BLISS-52	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Atividade da doença	+	+	+	+	+	+	Some concerns
BLISS-52	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Uso de corticosteroides	+	+	+	+	+	+	High risk
BLISS-52	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Flares	+	+	+	+	+	+	
BLISS-52	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
BLISS-52	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Segurança	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
BLISS-76	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Resposta clínica	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
BLISS-76	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Atividade da doença	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
BLISS-76	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Uso de corticosteroides	+	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
BLISS-76	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	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	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	Flares	+	+	+	+	+	+	
EMBRACE	Belimumabe + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Segurança	+	+	+	+	+	+	

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (52)

Avaliação do risco de viés de estudos de coorte não randomizados

O risco de viés de estudos observacionais do tipo coorte sem comparador foi avaliado pela ferramenta *JBIs Critical Appraisal tools*. (54)

De uma forma geral, os estudos observacionais mensuraram a exposição ao tratamento com belimumabe de uma maneira válida e confiável, assim como se deu a mensuração dos desfechos. O seguimento de todos os estudos foi suficientemente longo para que os desfechos de interesse pudessem ser mensurados e uma análise estatística adequada foi conduzida. Por outro lado, a maioria dos estudos observacionais não indicou motivos para perda de seguimento e poucos usaram de estratégias para lidar com a perda desses dados. Apesar de alguns poucos estudos terem utilizado estratégias para lidar com potenciais confundidores, nenhum deles identificou quais confundidores seriam um risco para os estudos (Tabela 70 a Tabela 73). (65–73,75–77)

Tabela 70. Joanna Briggs Critical Appraisal Checklist for cohort studies para avaliação dos estudos de coorte sem comparador – parte um.

	Collins, 2016 (65)				Schwartz, 2016 (67)				Touma, 2017 (71)			
	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	X	☐	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐

8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	X	☐	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	X	☐	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐

Fonte: Moola, 2020. (54)

Tabela 71. Joanna Briggs Critical Appraisal Checklist for cohort studies para avaliação dos estudos de coorte sem comparador – parte dois.

	von Kempis, 2019 (73)				Babini, 2020 (75)				Collins, 2020 (74)			
	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X

3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	☐	X	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☐	X	☐	☐	X	☐	☐	☐	☐	☐	X	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	☐	X	☐

11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
--	---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	---	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Fonte: Moola, 2020. (54)

Tabela 72. Joanna Briggs Critical Appraisal Checklist for cohort studies para avaliação dos estudos de coorte sem comparador – parte três.

	Scheinberg, 2016 (66)				Iaccarino, 2017 (68)				Paradis, 2017 (69)				Sthoeger, 2017 (70)			
	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable
12. Were the two groups similar and recruited from the same population?	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X
13. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X
14. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
15. Were confounding factors identified?	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐

16. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
17. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
18. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
19. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
20. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐
21. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐

22. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
---	---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	---	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Fonte: Moola, 2020. (54)

Tabela 73. Joanna Briggs Critical Appraisal Checklist for cohort studies para avaliação dos estudos de coorte sem comparador – parte quatro.

	Iaccarino, 2018 (72)				Fernandes, 2020 (76)				Gatto, 2020 (77)			
	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	X	☐	☐	☐	☐	X	☐	☐	X	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐

7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☐	☐	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	☐	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐

Fonte: Moola, 2020. (54)

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

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

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Manzi <i>et al.</i>	2012	(81)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR.
2. Stohl <i>et al.</i>	2012	(100)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR.
3. van Vollenhoven <i>et al.</i>	2012	(80)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR.
4. Dooley <i>et al.</i>	2013	(82)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR.
5. Borba <i>et al.</i>	2014	(121)	Inclui estudo de fase I para belimumabe, além de terem sido incluídas revisões sistemáticas mais recentes.
6. Furie <i>et al.</i>	2014	(122)	Desfechos. Não avalia o uso de belimumabe e sim características específicas da amostra.
7. Strand <i>et al.</i>	2014	(83)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR.
8. Schwarting <i>et al.</i>	2016	(102)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR.
9. van Vollenhoven <i>et al.</i>	2016	(101)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR.
10. Bruce <i>et al.</i>	2016	(110)	Análise de extensão de ECR.
11. Echeverri <i>et al.</i>	2017	(123)	Tamanho amostral inferior a 25 pacientes por braço do estudo.
12. Pascoe <i>et al.</i>	2017	(124)	Intervenção. Permitiu a inclusão de pacientes em uso de belimumabe em monoterapia, sem informar a proporção em uso desse esquema terapêutico.
13. Emamikia <i>et al.</i>	2018	(125)	Intervenção. Avalia o efeito do corticosteroide na segurança e não de belimumabe.
14. Furie <i>et al.</i>	2018	(113)	Análise de extensão de ECR.
15. Anjo <i>et al.</i>	2019	(126)	Tamanho amostral inferior a 25 pacientes por braço do estudo.

16. Jolly <i>et al.</i>	2019	(127)	Desfechos. Não avalia o uso de belimumabe e sim características específicas da amostra.
17. Wallace <i>et al.</i>	2019	(128)	Extensão de estudo de fase 2.
18. Oon <i>et al.</i>	2019	(107)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR.
19. Parodis <i>et al.</i>	2019	(108)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR.
20. Parodis <i>et al.</i>	2019	(109)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR.
21. Tanaka <i>et al.</i>	2019	(118)	Análise de subgrupo de ECR
22. Urowitz <i>et al.</i>	2019	(111)	Análise de extensão de ECR
23. Strand <i>et al.</i>	2019	(114)	Análise de extensão de ECR
24. Birt <i>et al.</i>	2020	(129)	Intervenção. Parte dos pacientes usou belimumabe subcutâneo.
25. Ceccarelli <i>et al.</i>	2020	(130)	Tamanho amostral inferior a 25 pacientes por braço do estudo.
26. Nakai <i>et al.</i>	2020	(131)	Intervenção. Parte dos pacientes usou belimumabe subcutâneo.
27. Scher <i>et al.</i>	2020	(132)	Tamanho amostral inferior a 25 pacientes por braço do estudo.
28. Chatzidionysiou <i>et al.</i>	2020	(103)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR
29. Tanaka <i>et al.</i>	2020	(119)	Análise de subgrupo de ECR
30. Urowitz <i>et al.</i>	2020	(112)	Análise de extensão de ECR
31. van Vollenhoven <i>et al.</i>	2020	(99)	Análise de extensão de ECR
32. Birt <i>et al.</i>	2021	(133)	Intervenção. Parte dos pacientes usou belimumabe subcutâneo.
33. Borg <i>et al.</i>	2021	(134)	Desfechos. Não avalia o uso de belimumabe e sim características específicas da amostra.
34. Lokhandwala <i>et al.</i>	2021	(135)	População. Estudo não deixa claro se os pacientes têm doença em alta atividade.
35. Scheinberg <i>et al.</i>	2021	(136)	Intervenção. Parte dos pacientes usou belimumabe subcutâneo.
36. Singh <i>et al.</i>	2021	(137)	Intervenção. Parte dos pacientes usou belimumabe subcutâneo.
37. Gomez <i>et al.</i>	2021	(104)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR

38. Lindblom <i>et al.</i>	2021	(105)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR
39. Maslen <i>et al.</i>	2021	(106)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR
40. Tanaka <i>et al.</i>	2021	(120)	Análise de subgrupo de ECR
41. Tanaka <i>et al.</i>	2021	(117)	Análise de extensão de ECR
42. Chiang <i>et al.</i>	2022	(138)	Intervenção. Parte dos pacientes usou belimumabe subcutâneo.
43. Struemper <i>et al.</i>	2022	(116)	Análise de extensão de ECR
44. Zhang <i>et al.</i>	2022	(115)	Análise de extensão de ECR

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

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							
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Atividade da doença							
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Uso de corticosteroides							
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Flares							
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Qualidade de vida							
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Segurança							
8	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: elaboração própria. ECRs: ensaios clínicos randomizados.

Certainty assessment – estudos observacionais							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Resposta clínica							
8	estudo observacional	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Atividade da doença							
10	estudo observacional	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Uso de corticosteroides							
9	estudo observacional	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Flares							
5	estudo observacional	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Manifestações clínicas							
6	estudo observacional	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Drug Survival							
1	estudo observacional	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Segurança							
8	estudo observacional	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 5. PARÂMETROS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA

Tabela 74. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada.

Variável			Média	Mínimo	Máximo
Características basais	% de homens		5,80%	3,80%	8,40%
	Idade inicial (homens)		34,30	33,30	35,30
	Idade inicial (mulheres)		34,30	33,30	35,30
	% com idade >35 anos		39,90%	35,20%	44,80%
	% de obesos		13,10%	10,10%	16,70%
	SLEDAI $\geq$ 12		34,30%	29,80%	39,10%
	Peso médio		65,21	52,17	78,25
Distribuição basal do escore SLICC/ACR	SDI 0	Sem DCV	63,90%	75,40%	45,70%
	SDI 1	Com DCV	2,60%	1,40%	4,60%
		Sem DCV	18,30%	14,70%	22,30%
	SDI 2	Com DCV	1,10%	0,40%	2,50%
		Sem DCV	7,40%	5,20%	10,30%
	SDI 3	Com DCV	0,50%	0,10%	1,50%
		Sem DCV	3,20%	1,80%	5,30%
	SDI 4	Com DCV	0,20%	0,00%	1,10%
		Sem DCV	1,40%	0,60%	3,00%
	SDI 5	Com DCV	0,20%	0,00%	1,00%
		Sem DCV	1,20%	0,40%	2,70%
Características da população no final do ano 1	Respondedores a belimumabe	SLEDAI (média)	4,46	4,12	4,85
		Uso médio de corticoides (mg)	8,80	7,90	9,87
		Flare leve/moderado (média)	1,60	1,35	1,93
		Flare severos (média)	0,08	0,05	0,18
		Média SF-6D	0,71	0,69	0,73
		% em uso de imunossupressores	0,36	0,28	0,45
		% em uso de antimaláricos	0,57	0,48	0,66
	Não respondedores a belimumabe	SLEDAI (média)	8,21	7,64	8,86
		Uso médio de corticoides (mg)	10,61	9,69	11,68
		Flare leve/moderado (média)	2,67	2,39	3,01
		Flare severos (média)	1,57	1,24	2,08
		Média SF-6D	0,66	0,64	0,68
		% em uso de imunossupressores	0,35	0,28	0,41
		% em uso de antimaláricos	0,70	0,64	0,76
	Tratamento Padrão	SLEDAI (média)	8,21	7,64	8,86
		Uso médio de corticoides (mg)	10,61	9,69	11,68
		Flare leve/moderado (média)	2,67	2,39	3,01
		Flare severos (média)	1,57	1,24	2,08
		Média SF-6D	0,66	0,64	0,68
		% em uso de imunossupressores	0,35	0,28	0,41

		% em uso de antimaláricos	0,70	0,64	0,76
% de descontinuação	Belimumabe IV	Ano 1	8,29%	5,01%	12,80%
		Ano 2-5	6,82%	5,47%	8,32%
		Ano 6+	9,65%	7,54%	11,98%
% de respondedores	Belimumabe IV		63,21%	56,25%	69,78%
Probabilidade anual de mudança no escore SDI total	Belimumabe	Aumento de 1 SDI	3,29%	2,47%	4,29%
		Aumendo de 2+ SDI	0,21%	0,06%	0,55%
	Tratamento padrão	Aumento de 1 SDI	6,04%	4,91%	7,34%
		Aumendo de 2+ SDI	2,66%	1,93%	3,57%
Prob. anual de DCV pelo escore SDI Belimumabe			0,92%	0,27%	2,38%
Prob. anual de DCV pelo escore SDI Tratamento padrão			0,92%	0,27%	2,38%
Dose média de corticoides (mg)	Belimumabe	Intercepto	3,2055	1,0519	5,3591
		Log (ano)	-0,8174	-1,2446	-0,3901
		AMS no ano corrente	0,4061	0,0000	0,8508
		% com idade >35 anos basal	1,8037	0,0000	4,0300
		AMS no ano corrente e % com idade >35 anos basal	-0,4603	-0,9180	-0,0027
	Tratamento padrão	Intercepto	4,9763	3,9873	5,9653
		Log (ano)	-1,0887	-1,4823	-0,6951
		AMS no ano corrente	0,7022	0,5921	0,8123
		% com idade >35 anos basal	-1,5812	-2,4340	-0,7284
		AMS no ano corrente e % com idade >35 anos basal	0,0000	0,0000	0,0000
Razão de risco para mortalidade	Intercepto		1,7540	1,1442	2,7354
	Por unidade de AMS total		1,1610	1,1024	1,2221
	Dose média diária de prednisona (mg/dia)		1,0730	1,0462	1,0996
	Por SDI total		1,1100	1,0054	1,2246
Aumento de mortalidade Lupus Eritematoso Sistêmico (versus pop. geral)			2,40	2,30	2,50
Modelo de características da população (Regressão logística anual)	Belimumabe	% em uso de imunossuppressores	-0,0479	-0,0981	0,0000
		% em uso de antimaláricos	0,0000	0,0000	0,0000
	Tratamento padrão	% em uso de imunossuppressores	-0,0275	-0,0455	-0,0095
		% em uso de antimaláricos	0	0	0
Tempo máximo em tratamento Belimumabe IV			6	1	10
Custo de administração IV	Hospitalar		R\$0,63	R\$0,50	R\$0,76
	Ambulatorial		R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Custo de medicamentos	Tratamento padrão	Corticosteroide	R\$0,0105	R\$0,0084	R\$0,0126
		Antimaláricos	R\$0,0081	R\$0,0065	R\$0,0097
		Imunossuppressores	R\$0,0112	R\$0,0090	R\$0,0134
		NAIDs	R\$0,0000	R\$0,0000	R\$0,0000
Custo médio direto	Custo médico base		R\$701,80	R\$561,44	R\$842,17
	Por ano (multiplicador)		0,00%	0,00%	0,00%
	Por unidade de SDI (multiplicador)		0,00%	0,00%	0,00%
	Por unidade de AMS (multiplicador)		0,00%	0,00%	0,00%

	Por flare leve/moderado (multiplicador)	0,00%	0,00%	0,00%
	Por flare severo (multiplicador)	0,00%	0,00%	0,00%
	Por ano (aditivo)	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
	Por unidade de SDI (aditivo)	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
	Por unidade de AMS (aditivo)	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
	Por flare leve/moderado (aditivo)	R\$660,89	R\$528,71	R\$793,07
	Por flare severo (aditivo)	R\$7.195,24	R\$5.756,19	R\$8.634,29
Taxa de desconto	Custo	5,00%	0%	10%
	Efetividade	5,00%	0%	10%

ANEXO 6. PARÂMETROS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

Tabela 75. Parâmetros da análise de sensibilidade probabilística.

Variável			Distribuição	Média	Erro padrão
Características basais	% de homens		<i>Beta</i>	5,80%	1,20%
	Idade inicial (homens)		<i>Gamma</i>	34,30	0,51
	Idade inicial (mulheres)		<i>Gamma</i>	34,30	0,51
	% com idade >35 anos		<i>Beta</i>	39,90%	2,50%
	% de obesos		<i>Beta</i>	13,10%	1,70%
	SLEDAI $\geq$ 12		<i>Beta</i>	34,30%	2,40%
	Peso médio		<i>Gamma</i>	65,21	0,75
Distribuição basal do escore SLICC/ACR	SDI 0	Sem DCV	<i>Beta</i>	63,90%	2,40%
	SDI 1	Com DCV	<i>Beta</i>	2,60%	0,80%
		Sem DCV	<i>Beta</i>	18,30%	1,90%
	SDI 2	Com DCV	<i>Beta</i>	1,10%	0,50%
		Sem DCV	<i>Beta</i>	7,40%	1,30%
	SDI 3	Com DCV	<i>Beta</i>	0,50%	0,40%
		Sem DCV	<i>Beta</i>	3,20%	0,90%
	SDI 4	Com DCV	<i>Beta</i>	0,20%	0,30%
		Sem DCV	<i>Beta</i>	1,40%	0,60%
	SDI 5	Com DCV	<i>Beta</i>	0,20%	0,30%
		Sem DCV	<i>Beta</i>	1,20%	0,60%
Características da população no final do ano 1	Respondedores a belimumabe	SLEDAI (média)	<i>Gamma</i>	4,4600	0,1800
		Uso médio de corticoides (mg)	<i>Gamma</i>	8,8000	0,4900
		Flare leve/moderado (média)	<i>Gamma</i>	1,6000	0,1400
		Flare severos (média)	<i>Gamma</i>	0,0800	0,0300
		Média SF-6D	<i>Beta</i>	0,7100	0,0100
		% em uso de imunossupressores	<i>Beta</i>	0,3640	0,0430
		% em uso de antimaláricos	<i>Beta</i>	0,5700	0,0450
	Não respondedores a belimumabe	SLEDAI (média)	<i>Gamma</i>	8,2100	0,3100
		Uso médio de corticoides (mg)	<i>Gamma</i>	10,6100	0,5000
		Flare leve/moderado (média)	<i>Gamma</i>	2,6700	0,1600
		Flare severos (média)	<i>Gamma</i>	1,5700	0,2000
		Média SF-6D	<i>Beta</i>	0,6600	0,0100
		% em uso de imunossupressores	<i>Beta</i>	0,3450	0,0330
		% em uso de antimaláricos	<i>Beta</i>	0,7040	0,0320
	Tratamento Padrão	SLEDAI (média)	<i>Gamma</i>	8,2100	0,3100
		Uso médio de corticoides (mg)	<i>Gamma</i>	10,6100	0,5000
		Flare leve/moderado (média)	<i>Gamma</i>	2,6700	0,1600
		Flare severos (média)	<i>Gamma</i>	1,5700	0,2000
		Média SF-6D	<i>Beta</i>	0,6600	0,0100

		% em uso de imunossupressores	Beta	0,3450	0,0330
		% em uso de antimaláricos	Beta	0,7040	0,0320
% de descontinuação	Belimumabe IV	Ano 1	Beta	8,29%	2,00%
		Ano 2-5	Beta	6,82%	0,73%
		Ano 6+	Beta	9,65%	1,13%
% de respondedores Belimumabe IV			Beta	63,21%	3,46%
Modelo AMS	Em tratamento com belimumabe	Intercepto	Normal	0,7334	0,2221
		Log (idade)	Normal	0,0000	0,0000
		AMS no ano anterior	Normal	0,7501	0,0818
		SDI Total	Normal	0,0000	0,0000
	Tratamento com belimumabe descontinuado	Intercepto	Normal	3,9628	0,4509
		Log (idade)	Normal	-0,8020	0,1181
		AMS no ano anterior	Normal	0,6873	0,0137
		SDI Total	Normal	0,0405	0,0219
	Tratmento padrão	Intercepto	Normal	3,9628	0,4509
		Log (idade)	Normal	-0,8020	0,1181
		AMS no ano anterior	Normal	0,6873	0,0137
		SDI Total	Normal	0,0405	0,0219
Probabilidade anual de mudança no escore SDI total	Belimumabe	Aumento de 1 SDI	Beta	3,29%	0,47%
		Aumendo de 2+ SDI	Beta	0,21%	0,13%
	Tratamento padrão	Aumento de 1 SDI	Beta	6,04%	0,62%
		Aumendo de 2+ SDI	Beta	2,66%	0,42%
Prob. anual de DCV pelo escore SDI	Belimumabe		Beta	0,00924	0,00550
	Tratamento padrão		Beta	0,00924	0,00550
Número de flare leve/moderado (Modelo Lognormal TFA)	Belimumabe	Intercepto	Normal	0,6970	0,1435
		AMS no ano corrente (seno inverso)	Normal	-0,4090	0,0629
		Log (ano)	Normal	0,0000	0,0000
		Log (escala)	Normal	0,1640	0,0389
	Tratamento padrão	Intercepto	Normal	0,4388	0,0464
		AMS no ano corrente (seno inverso)	Normal	-0,4053	0,0165
		Log (ano)	Normal	0,0752	0,0145
		Log (escala)	Normal	-0,2033	0,0115
Número de flare severo (Modelo Lognormal TFA)	Belimumabe	Intercepto	Normal	5,7038	0,9042
		AMS no ano corrente (seno inverso)	Normal	-1,1146	0,2782
		Log (ano)	Normal	0,0871	0,0567
		% em uso de imunossupressores	Normal	-0,9852	0,3687
		Log (escala)	Normal	0,5286	0,1017
	Tratamento Padrão	Intercepto	Normal	1,3897	0,0624
		AMS no ano corrente (seno inverso)	Normal	-0,5014	0,0229
		Log (ano)	Normal	0,0759	0,0175
		% em uso de imunossupressores	Normal	-0,2935	0,0386
		Log (escala)	Normal	-0,0885	0,0146
	Belimumabe	Intercepto	Normal	3,2055	1,0987
		Log (ano)	Normal	-0,8174	0,2180

Dose média de corticoides (mg)		AMS no ano corrente	Normal	0,4061	0,2269
		% com idade >35 anos basal	Normal	1,8037	1,1359
		AMS no ano corrente e % com idade >35 anos basal	Normal	-0,4603	0,2335
	Tratamento padrão	Intercepto	Normal	4,9763	0,5046
		Log (ano)	Normal	-1,0887	0,2008
		AMS no ano corrente	Normal	0,7022	0,0562
		% com idade >35 anos basal	Normal	-1,5812	0,4351
	AMS no ano corrente e % com idade >35 anos basal	Normal	0,0000	0,0000	
Razão de risco para mortalidade	Intercepto		Log Normal	1,7540	0,4133
	Por unidade de AMS total		Log Normal	1,1610	0,0305
	Dose média diária de prednisona (mg/dia)		Log Normal	1,0730	0,0136
	Por SDI total		Log Normal	1,1100	0,0559
Aumento de mortalidade Lupus Eritematoso Sistêmico (versus pop. geral)			Log Normal	2,4000	0,0510
Modelo de características da população (Regressão logística anual)	Belimumabe	% em uso de imunossuppressores	Normal	-0,0479	0,0256
		% em uso de antimaláricos	Normal	0,0000	0,0000
	Tratamento padrão	% em uso de imunossuppressores	Normal	-0,0275	0,0092
		% em uso de antimaláricos	Normal	0,0000	0,0000
Tempo máximo em tratamento Belimumabe IV			Gamma	6,0000	0,6000
Custo de administração IV	Hospitalar		Log Normal	R\$0,6300	R\$0,1260
	Ambulatorial		Log Normal	R\$0,0000	R\$0,0000
Custo de medicamentos	Tratamento padrão	Corticosteroide	Log Normal	R\$0,0105	R\$0,0021
		Antimaláricos	Log Normal	R\$0,0081	R\$0,0016
		Imunossuppressores	Log Normal	R\$0,0112	R\$0,0022
		NAIDs	Log Normal	R\$0,0000	R\$0,0000
Custo médio direto	Custo médico base		Log Normal	R\$701,80	R\$140,36
	Por ano (multiplicador)		Log Normal	0,00%	0,00%
	Por unidade de SDI (multiplicador)		Log Normal	0,00%	0,00%
	Por unidade de AMS (multiplicador)		Log Normal	0,00%	0,00%
	Por flare leve/moderado (multiplicador)		Log Normal	0,00%	0,00%
	Por flare severo (multiplicador)		Log Normal	0,00%	0,00%
	Por ano (aditivo)		Normal	R\$0,00	R\$0,00
	Por unidade de SDI (aditivo)		Normal	R\$0,00	R\$0,00
	Por unidade de AMS (aditivo)		Normal	R\$0,00	R\$0,00
	Por flare leve/moderado (aditivo)		Normal	R\$660,89	R\$132,18
	Por flare severo (aditivo)		Normal	R\$7.195,24	R\$1.439,05

Modelo de utilidade (HRQoL)	Intercepto	<i>Normal</i>	0,9112	0,0431
	Idade	<i>Normal</i>	-0,0077	0,0020
	Idade ²	<i>Normal</i>	0,0001	0,0000
	AMS	<i>Normal</i>	-0,0031	0,0008
	Obesidade	<i>Normal</i>	-0,0326	0,0102
	SLEDAI basal ≥ 12	<i>Normal</i>	0,0288	0,0111
	Total de flare	<i>Normal</i>	-0,0063	0,0023
	Dose de esteroides no ano anterior	<i>Normal</i>	-0,0009	0,0004
	Escore SDI total	<i>Normal</i>	-0,0078	0,0028
	SDI dano cardiovascular	<i>Normal</i>	-0,0279	0,0168

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITO DE INTERESSES

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome:Graziela Dalla Rosa Bernardino	
Instituição:GSK	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☒ Não ☐
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☒ Não ☐
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☒ Não ☐
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☒ Não ☐
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com	Sim ☒

interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Não ☐
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☒ Não ☐
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☒ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☒ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

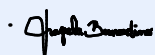
- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Funcionária da empresa GSK	Eu	Salário mensal condizente com a função de registro sob regime CLT	Julho 2020 até o presente momento
Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.				
R: Não				
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.				
R: Não				

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

03/08/2022



*Electronically signed by: Graziela Bernardino
Reason: I am signing for the reasons as
stated in the document.
Date: Aug 3, 2022 11:11 ADT*

Assinatura

Graziela Bernardino

Gerente de Farmacoeconomia e Assuntos Científicos

GlaxoSmithKline

Nome: Ricardo Machado Xavier	
Instituição: Sociedade Brasileira de Reumatologia	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☒ Não ☐
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒

7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.

- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
5	Instituição de trabalho (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) realiza pesquisas clínicas para GSK e atividades de ensino patrocinadas pela GSK	Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre	>1.000,00 reais	Há > 3 anos
Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.				
R: Clique ou toque aqui para inserir o texto.				
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.				
R: Clique ou toque aqui para inserir o texto.				

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.

- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

02/08/2022

Ricardo Machado Xavier

Professor Titular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2020-2022



Ricardo M. Xavier
Reumatologista
CRM/RJ 15691

ANEXO 8. BULA APROVADA PELA ANVISA

Benlysta

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Benlysta®

belimumabe

APRESENTAÇÃO

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).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 5 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada frasco ampola de 120 mg contém:

belimumabe.....120 mg

excipientes*.....q.s.p para 1 frasco-ampola

Cada frasco ampola de 400 mg contém:

belimumabe.....400 mg

excipientes*.....q.s.p para 1 frasco-ampola

***Excipientes:** ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio di-hidratado, sacarose, polissorbato 80.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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 imunossuppressores.

Benlysta® é indicado em pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão (ver a seção 2. Resultados de Eficácia) .

A eficácia de **Benlysta®** não foi avaliada em pacientes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infusão intravenosa em pacientes adultos

LES

A eficácia de belimumabe foi avaliada em um estudo clínico de fase II (Estudo 1) e dois estudos clínicos de fase III.

Estudo 1: Benlysta® 1mg/kg, 4mg/kg, 10 mg/kg

Este estudo incluiu 449 pacientes e avaliou doses de 1, 4 e 10mg/kg de **Benlysta®** mais o tratamento padrão comparado com placebo mais o tratamento padrão ao longo de 52 semanas em pacientes com LES. Como desfecho primário, os pacientes tinham que ter uma pontuação SELENA-SLEDAI maior do que 4 no início do estudo e um histórico de autoanticorpos (anticorpos antinucleares (ANA) e/ou anti-dsDNA), embora 28% da população apresentasse autoanticorpos negativos no início do estudo. Os desfechos coprimários foram a variação percentual na pontuação SELENA-SLEDAI na semana 24 e tempo para o primeiro *flare* ao longo de 52 semanas. Não houve diferenças significativas entre qualquer um dos grupos de **Benlysta®** e o grupo placebo. A análise exploratória deste estudo identificou um grupo de pacientes (72%) que eram autoanticorpos positivos no início do estudo, e em quem **Benlysta®** aparentou oferecer benefício. Os resultados desse estudo levaram o desenho dos estudos 2 e 3 e, com uma melhor seleção da população alvo e indicação de que é limitado a pacientes com autoanticorpos positivos para LES.

Estudo 2 e Estudo 3

Dois estudos de fase III (Estudo 2 e Estudo 3) randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo em 1.684 pacientes com diagnóstico clínico de LES, de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia. Os pacientes elegíveis tinham LES ativo, definido como pontuação de SELENA-SLEDAI maior do que ou igual a 6 e resultados positivos de testes de anticorpo antinuclear (ANA ou anti-dsDNA) (título de ANA maior do que ou igual a 1:80 e/ou anti-dsDNA positivo [maior do que ou igual a 30 unidades/mL]) à triagem. Os pacientes estavam em regime estável de tratamento de LES (tratamento padrão) que consistia em qualquer dos seguintes medicamentos (usados isoladamente ou combinados): corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossuppressores. Os pacientes eram excluídos do estudo caso já tivessem tido lúpus grave ativo do sistema nervoso central ou nefrite lúpica ativa grave ou já tivessem recebido tratamento com qualquer terapia direcionada para células B, caso já tivessem recebido outro agente biológico experimental no ano anterior ou caso tivessem resposta positiva no teste de anticorpo anti-HIV, antígeno de superfície da hepatite B ou anticorpo da hepatite C. Os dois estudos foram semelhantes quanto ao desenho, com exceção de que o Estudo 2 durou 76 semanas e o Estudo 3 durou 52 semanas. Ambos tiveram desfechos primários na semana 52.

O Estudo 2 (HGS1006-C1056) foi realizado principalmente na América do Norte e na Europa Ocidental. A distribuição racial foi de 70% brancos/caucasianos, 14% negros/afroamericanos, 13% nativos do Alasca ou índios americanos e 3% asiáticos. O histórico de medicamentos incluiu corticosteroides (76%), imunossuppressores (56%) e antimaláricos (63%).

O Estudo 3 (HGS1006-C1057) foi realizado na América do Sul, no Leste Europeu, na Ásia e na Austrália. A distribuição racial foi de 38% asiáticos, 26% caucasoides, 32% nativos do Alasca ou índios americanos e 4% negros/afroamericanos. O histórico de medicamentos incluiu corticosteroides (96%), imunossuppressores (42%) e antimaláricos (67%).

A mediana de idade dos pacientes nos dois estudos foi de 37 anos (faixa: 18 a 73 anos) e a maioria (94%) eram do sexo feminino. À triagem, os pacientes foram estratificados por gravidade da doença com base na pontuação SELENA-SLEDAI (menor do que ou igual a 9 vs. maior do que ou igual a 10), nível de proteinúria (menor do que 2 g por 24 h vs. maior do que ou igual a 2 g por 24 h) e raça, e a seguir foram randomicamente designados para receber belimumabe 1 mg/kg, belimumabe 10 mg/kg ou placebo, mantendo o tratamento padrão. Os pacientes receberam a medicação por via intravenosa em um período de uma hora, nos

Benlysta

dias 0, 14, 28 e, a seguir, a cada 28 dias por 48 ou 72 semanas.

O desfecho de eficácia primária foi composto (Índice de Respondedores com LES) e definiu resposta como atingir cada um dos seguintes critérios na semana 52, em comparação com o início do estudo:

- redução maior do que ou igual a 4 pontos na pontuação SELENA-SLEDAI; e
- nenhuma pontuação de domínio de órgão A do British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) ou duas novas pontuações de domínio de órgão B do BILAG; e
- nenhum agravamento (aumento menor do que 0,30 pontos) na pontuação de Avaliação Global do Médico (PGA, Physician's Global Assessment).

O Índice de Respondedores com LES (SLE Responder Index) utiliza a pontuação SELENA-SLEDAI como medida objetiva de redução da atividade geral da doença, o índice BILAG para garantir que não há agravamento significativo em nenhum sistema de órgão específico e a PGA para assegurar que as melhoras da atividade da doença não sejam obtidas à custa da condição geral do paciente.

O belimumabe produziu melhoras significativas no Índice de Respondedores com LES (SLE Responder Index), assim como no componente individual da pontuação SELENA-SLEDAI, em ambos os estudos (ver Tabela 1).

Tabela 1: Taxa de resposta na semana 52

Resposta	Estudo 2		Estudo 3		Estudos 2 e 3 agrupados	
	Placebo (n = 275)	belimumabe 10 mg/kg (n = 273)	Placebo (n = 287)	belimumabe 10 mg/kg (n = 290)	Placebo (n = 562)	belimumabe 10 mg/kg (n = 563)
Índice de Respondedores com LES	33,8%	43,2% (P = 0,021)	43,6%	57,6% (P = 0,0006)	38,8%	50,6% (P < 0,0001)
Componentes do Índice de Respondedores com LES						
Percentual de pacientes com redução de SELENA-SLEDAI ≥ 4	35,6%	46,9% (P = 0,006)	46,0%	58,3% (P = 0,0024)	40,9%	52,8% (P < 0,0001)
Percentual de pacientes sem agravamento pelo índice BILAG	65,1%	69,2% (P = 0,32)	73,2%	81,4% (P = 0,018)	69,2%	75,5% (P = 0,019)
Percentual de pacientes sem agravamento pelo índice PGA	62,9%	69,2% (P = 0,13)	69,3%	79,7% (P = 0,0048)	66,2%	74,6% (P = 0,0017)

Em uma análise agrupada de dois estudos, a proporção de pacientes que recebiam mais do que 7,5 mg/dia de prednisona (ou equivalente) no início do estudo, e cuja dose média de corticosteroide foi reduzida em pelo menos 25% com relação ao início do estudo para uma dose equivalente a menor do que ou igual a 7,5 mg/dia de prednisona durante a semana 40 à 52, foi de 17,9% no grupo que recebia belimumabe e 12,3% no que recebia placebo (P = 0,0451).

Os *flares* (exacerbações) do LES foram definidos pelo Índice de *flares* de LES SELENA-SLEDAI Modificado (Modified SELENA-SLEDAI SLE Flare Index), no qual a modificação exclui *flares* graves desencadeados apenas pelo aumento da pontuação SELENA-SLEDAI maior do que 12. A mediana do tempo até o primeiro *flare* foi maior no grupo combinado que recebia belimumabe, em comparação com o grupo placebo (razão de risco = 0,84; P = 0,012). O risco de *flares* graves também foi reduzido em 36% durante as 52 semanas de observação no grupo que recebia belimumabe em comparação com o grupo placebo (razão de risco = 0,64; P = 0,0011).

Na semana 76 no Estudo 2 a taxa de resposta SRI com Benlysta® 10 mg/kg não foi significativamente diferente do placebo (39% e 32%, respectivamente).

A análise univariada e multivariada do desfecho primário demonstrou que o maior benefício foi observado em pacientes com maior atividade da doença no início do estudo, incluindo pacientes com pontuação SELENA-SLEDAI maior do que ou igual a 10, ou pacientes necessitando de esteroides para controlar sua doença ou pacientes com baixos níveis de complemento.

Uma análise *post-hoc* identificou um subgrupo de alta resposta assim como aqueles pacientes com baixo complemento e anti-dsDNA positivo basal, ver Tabela 2 para obter resultados deste exemplo de um grupo com maior atividade da doença. Destes pacientes, 64,5% tinham pontuação SELENA-SLEDAI basal maior do que ou igual a 10.

Tabela 2: Pacientes com baixo complemento e anti-dsDNA positivo basal

Subgrupo	Anti-dsDNA positivo e baixo complemento	
Dados combinados BLISS-76 e BLISS-52	Placebo (n=287)	belimumabe 10 mg/kg (n=305)
Taxa de resposta <i>systemic lupus erythematosus responder index</i> (SRI) na semana 52 (%) Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	31,7	51,5 (P<0,0001) 19,8
Taxa de resposta SRI (excluindo complemento e alterações anti-dsDNA) na semana 52 (%) Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	28,9	46,2 (P<0,0001) 17,3
Flares graves acima de 52 semanas: Pacientes apresentando <i>flare</i> grave (%) Diferença de tratamento observada vs placebo (%) Tempo para <i>flare</i> grave [razão de risco (95% CI)]	29,6	19,0 10,6 0,61 (0,44, 0,85) (P=0,0038)
Redução de prednisona de 25% basal para ≤7,5 mg/dia durante as semanas 40 a 52* (%) Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (P=0,1519) 6,3
Melhoria na pontuação FACIT-fatiga basal na semana 52 (média): Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	1,99	4,21 (P=0,0039) 2,21
Estudo BLISS-76 apenas	Placebo (n=131)	belimumabe 10 mg/kg (n=134)
Taxa de resposta SRI na semana 76 (%): Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	27,5	39,6 (P=0,0160) 12,1

* Entre os pacientes com a dose basal de prednisona maior do que 7,5 mg/dia

Existem muito poucos pacientes do sexo masculino ou com mais de 65 anos inscritos nos estudos clínicos controlados para que se tirem conclusões significativas sobre os efeitos de sexo ou idade sobre os resultados clínicos.

Nefrite lúpica

A eficácia e a segurança da dose de 10 mg/kg de belimumabe administrada de forma intravenosa no decorrer de 1 hora nos dias 0, 14, 28 e após isso, a cada 28 dias foi avaliada em um estudo de Fase III randomizado (1:1), duplo-cego, controlado com placebo (BEL114054) com duração de 104 semanas que incluiu 448 pacientes com nefrite lúpica ativa. Os pacientes tinham um diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios de classificação ACR, biópsia comprovando a nefrite lúpica de Classe III, IV, e/ou V e com doença renal ativa no momento da seleção e recebendo a terapia padrão. A terapia padrão incluiu corticosteroides com ou [1] micofenolato de mofetila para indução e manutenção (n = 329), ou [2] ciclofosfamida para indução seguida de azatioprina para manutenção (n = 119). Em cada um dos grupos de terapia padrão [1] e [2], 50% dos pacientes estavam no grupo de placebo e 50% no grupo de belimumabe. Esse estudo foi realizado na Ásia, América do Norte, América do Sul e Europa. A idade média dos pacientes era de 31 anos (faixa etária 18 a 77 anos); a maioria (88%) dos pacientes era do sexo feminino.

O desfecho primário de eficácia foi a Eficácia Primária da Resposta Renal (PERR) na semana 104, definida como a resposta na semana 100 confirmada por uma nova aferição na semana 104 dos seguintes parâmetros: proporção de proteína urinária:creatinina (uPCR) ≤0,7 e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥60 mL/min/1,73 m² ou nenhuma redução na TFGe de > 20% do valor pré-*flare*.

Os principais desfechos secundários incluíam:

- A Resposta Renal Completa (CRR), definida como a resposta na semana 100 confirmada por uma nova aferição na semana 104 e dos seguintes parâmetros: uPCR <0,5 e eGFR ≥90 mL/min/1,73m² ou nenhuma diminuição do valor pré-*flare* do eGFR >10%.
- PERR na Semana 52.
- Tempo até um evento renal relacionado ou óbito (evento renal relacionado é definido como um primeiro evento de doença renal de estágio terminal, duplicação da creatinina sérica, piora renal [definida como aumento da proteinúria, e/ou comprometimento da função renal], ou recebimento de terapia proibida relacionada à doença renal).

Para os desfechos de PERR e CRR, o tratamento com esteroides deveria ser reduzido para ≤ 10 mg/dia a partir da semana 24 para ser considerado como respondedor.. Para esses desfechos, pacientes que abandonaram o tratamento ou o estudo precocemente ou que receberam medicamentos proibido foram considerados não respondedores. .

A proporção de pacientes que alcançaram a PERR na semana 104 foi significativamente maior nos pacientes que receberam belimumabe em comparação ao grupo placebo. Os principais desfechos secundários também mostraram uma melhoria significativa com belimumabe em comparação ao grupo placebo (Tabela 3).

Tabela 3: Resultados de Eficácia em pacientes adultos com nefrite lúpica

Benlysta

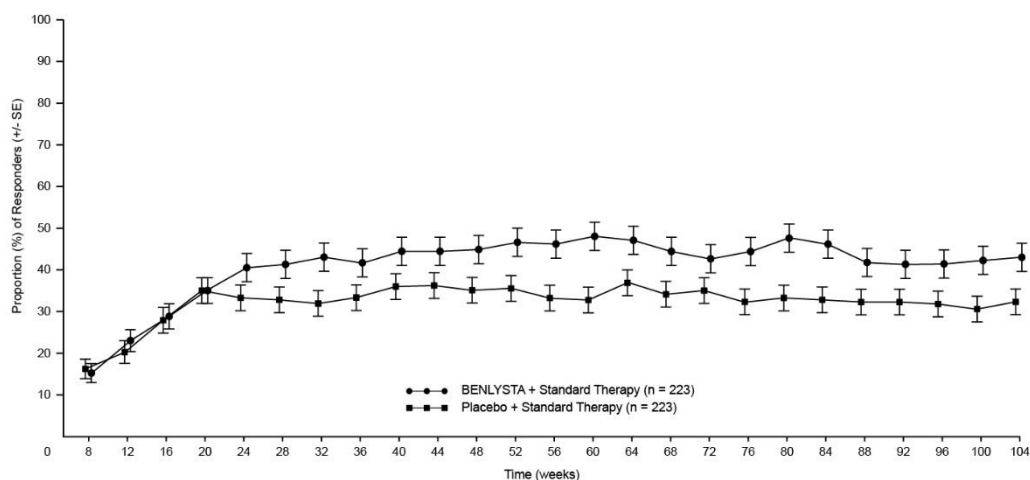
Desfecho de eficácia	Placebo N=223	belimumabe 10 mg/kg N=223	Diferença observada placebo vs	Odds/ Hazard ratio vs placebo (95% IC)	Valor P
PERR na semana 104 ¹ Respondedores	32.3%	43.0%	10.8%	OR 1.55 (1.04, 2.32)	0.0311
Componentes PERR					
Proteína urinária: creatinina ≤0.7	33.6%	44.4%	10.8%	OR 1.54 (1.04, 2.29)	0.0320
TFGe ≥60 mL/min/1,73 m ² ou nenhuma redução na TFGe de > 20% do valor pré-flare.	50.2%	57.4%	7.2%	OR 1.32 (0.90, 1.94)	0.1599
Nenhuma falha no tratamento ³	74.4%	83.0%	8.5%	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
CRR na semana 104 ¹ Respondedores	19.7%	30.0%	10.3%	OR 1.74 (1.11, 2.74)	0.0167
Componentes CRR					
Proteína urinária: creatinina <0.5	28.7%	39.5%	10.8%	OR 1.58 (1.05, 2.38)	0.0268
TFGe ≥60 mL/min/1,73 m ² ou nenhuma redução na TFGe de > 10% do valor pré-flare	39.9%	46.6%	6.7%	OR 1.33 (0.90, 1.96)	0.1539
Nenhuma falha no tratamento	74.4%	83.0%	8.5%	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
PERR na semana 52 ¹ Respondedores	35.4%	46.6%	11.2%	OR 1.59 (1.06, 2.38)	0.0245
Tempo até um evento renal relacionado ou óbito ¹ Porcentagem de pacientes com evento ²	28.3%	15.7%	-		
Tempo até um evento [Hazard ratio (95% IC)]			-	0.51 (0.34, 0.77)	0.0014
¹ PERR na semana 104 foi a análise primária de eficácia; CRR na semana 104, PERR na semana 52 e tempo até um evento renal relacionado ou óbito foram inclusos na hierarquia de teste pré-especificada. ² Ao excluir mortes da análise (1 para belimumabe; 2 para placebo), a porcentagem de pacientes com um evento renal foi de 15,2% para o belimumabe em comparação com 27,4% para o placebo (HR = 0.51; 95% IC: 0.34, 0.78). ³ Falha no tratamento: paciente que tomou medicação proibida pelo protocolo.					

Uma porcentagem numericamente superior de pacientes recebendo belimumabe atingiu o endpoint de PERR a partir da Semana 24 em comparação ao placebo, e essa diferença de tratamento manteve-se até a Semana 104. A partir da Semana 12, uma porcentagem numericamente superior de pacientes recebendo belimumabe atingiram o desfecho de CRR em comparação ao placebo e a diferença numérica manteve-se até a semana 104 (Figura 1).

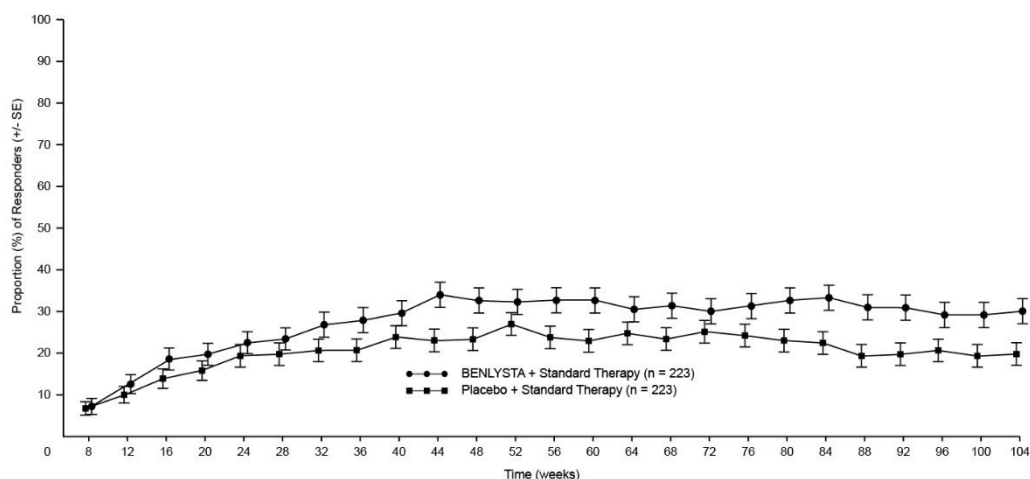
Figura 1. Taxa de resposta por visita de adultos com nefrite lúpica

Eficácia Primária da Resposta Renal (PERR)

Benlysta



Resposta Renal Completa (CRR)



Infusão intravenosa em pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de belimumabe foram avaliadas em um estudo de Fase II (BEL114055) randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, de 52 semanas em 93 pacientes pediátricos com diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios de classificação do American College of Rheumatology. Os pacientes apresentavam atividade do LES, definida como pontuação SELENA-SLEDAI maior ou igual a 6 e autoanticorpos positivos na triagem, conforme definido nos ensaios com adultos. Os pacientes estavam em um regime estável de tratamento do LES (padrão de atendimento) e tinham critérios de inclusão e exclusão semelhantes aos dos estudos com adultos. Este estudo foi realizado nos EUA, América do Sul, Europa e Ásia. A idade média dos pacientes foi de 15 anos (faixa de 6 à 17 anos). A maioria dos pacientes (94,6%) era do sexo feminino.

A eficácia primária foi o *SLE Responder Index* (SRI) na semana 52, conforme descrito nos ensaios intravenosos em adultos. Houve uma proporção maior de pacientes pediátricos que obtiveram uma resposta SRI nos que receberam belimumabe em comparação com placebo. A resposta para os componentes individuais foi consistente no ponto final com a do SRI (Tabela 4).

Tabela 4: Taxa de resposta pediátrica na semana 52

Resposta	Placebo (n = 40)	belimumabe 10 mg/kg (n = 53)
<i>SLE Responder Index</i>	43,6%	52,8%
Odds ratio (95% CI) vs placebo		1,49 (0,64, 3,46)
<i>Componentes do SLE Responder Index</i>		
Porcentagem de pacientes com redução no SELENA-SLEDAI ≥ 4	43,6%	54,7%
Odds ratio (95% CI) vs placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Porcentagem de pacientes sem piora pelo índice BILAG	61,5%	73,6%
Odds ratio (95% CI) vs placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Porcentagem de pacientes sem piora pelo PGA	66,7%	75,5%

Odds ratio (95% CI) vs placebo	1,70 (0,66, 4,39)
--------------------------------	-------------------

Pacientes pediátricos que receberam 10 mg/kg de belimumabe intravenoso tiveram um risco 64% menor de experimentar atividade de doença grave em comparação com o grupo placebo (taxa de risco 0,36, IC 95%: 0,15, 0,86). Entre os pacientes que sofreram atividade grave da doença, o dia médio da primeira atividade foi o dia 113 no grupo placebo e o dia 150 no grupo tratado com belimumabe. Isto foi consistente com os resultados dos ensaios clínicos intravenosos em adultos.

Usando os critérios de avaliação de resposta do LES juvenil do American College of Rheumatology (PRINTO/ACR), uma proporção maior de pacientes pediátricos demonstrou melhora no grupo que recebeu belimumabe em comparação com o grupo placebo (Tabela 5).

Tabela 5: Taxa de resposta PRINTO/ACR na semana 52

	Proporção de pacientes com pelo menos 50% de melhora em qualquer 2 de 5 componentes* e não mais de um dos demais agravamentos em mais de 30%		Proporção de pacientes com pelo menos 30% de melhora em qualquer 3 de 5 componentes* e não mais de um dos demais agravamentos em mais de 30%	
	Placebo (n = 40)	belimumabe 10 mg/kg (n = 53)	Placebo (n = 40)	belimumabe 10 mg/kg (n = 53)
Resposta, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferença observada vs placebo		25,38		25,33
Odds ratio (95% CI) vs placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

*Os cinco componentes PRINTO/ACR foram alterados em porcentagem na semana 52 em: Avaliação Global dos Pais (Parent GA), PGA, pontuação SELENA SLEDAI, proteinúria de 24 horas e Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida - Escala de Núcleo Genérica (PedsQL GC) pontuação no domínio de funcionamento físico.

Efeito em pacientes negros

Foram realizadas as análises exploratórias de subgrupo da taxa de resposta SRI em pacientes de raça negra. No Estudo 2 e Estudo 3 combinados, a taxa de resposta SRI em pacientes negros (N=148) nos grupos de **Benlysta**® foi menor do que no grupo placebo (22/50 ou 44% para placebo, 15/48 ou 31% para **Benlysta**® 1mg/kg e 18/50 ou 36% para **Benlysta**® 10mg/kg). No Estudo 1, os pacientes negros (N=106) no grupo **Benlysta**® não demonstraram ter uma resposta diferente do que o resto da população do estudo. Embora nenhuma conclusão definitiva possa ser tirada dessas análises de subgrupos, deve-se ter cautela quando se considerar o tratamento com **Benlysta**® de pacientes negros/afro-americanos com LES.

As respostas primárias do placebo, **Benlysta**® 1mg/kg e **Benlysta**® 10mg/kg no subgrupo da América Latina na semana 52 foram 88/175 (50,3%), 100/169 (59,2%) e 102/172 (59,3%), respectivamente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: L04AA26

Mecanismo de ação

O estimulador de linfócitos B (BLyS, também chamado de BAFF e TNFSF13), um dos membros da família de ligantes do fator de necrose tumoral (TNF), inibe a apoptose das células B e estimula a diferenciação dessas células em plasmócitos produtores de imunoglobulina. O BLyS tem superexpressão nos pacientes com LES levando a elevados níveis plasmáticos de BLyS. Há forte associação entre a atividade do LES (segundo avaliação do *Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* [SELENA SLEDAI, ou Avaliação Nacional da Segurança do Estrógeno no Lúpus Eritematoso Sistêmico – Índice de Atividade da Doença Lúpus Eritematoso Sistêmico]) e as concentrações plasmáticas do BLyS.

O belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1λ totalmente humano que se liga especificamente ao BLyS solúvel humano e inibe sua atividade biológica. O belimumabe não se liga diretamente às células B, mas, pela ligação ao BLyS, inibe a sobrevivência das células B, inclusive as autorreativas, e normaliza a diferenciação das células B em plasmócitos produtores de imunoglobulina.

Efeito farmacodinâmico

Em pacientes adultos com LES, observaram-se reduções dos níveis elevados de IgG sérica e dos anticorpos anti-dsDNA, já na semana 8, que continuaram até a semana 52. Entre os pacientes com hipergamaglobulinemia basal, a normalização dos níveis de IgG se verificou na semana 52 em 49% e em 20%, respectivamente, dos que recebiam belimumabe e placebo. Com relação aos pacientes com anticorpos anti-dsDNA no período basal, as reduções entre os que recebiam belimumabe ficaram evidentes já na semana 8 e na semana 52, 16% dos pacientes tratados com belimumabe passaram a ser negativos para anti-dsDNA em comparação com 7% dos que recebiam placebo.

Entre os pacientes com LES com baixas concentrações basais de complemento, o tratamento com belimumabe resultou em aumentos do complemento C3 e C4, observados já na semana 4, que continuaram no decorrer do tempo. Na semana 52, as concentrações de C3 e C4 estavam normalizadas em 38% e 44% dos pacientes que recebiam belimumabe em comparação com 17% e 19% dos pacientes que recebiam placebo.

O BLyS, alvo do belimumabe, é uma citocina crítica para a sobrevivência, diferenciação e proliferação das células B. O belimumabe reduziu significativamente as células B circulantes, *naïve* (virgens), ativadas, plasmócitos e o subgrupo de células B do LES na semana 52. Observaram-se reduções das células *naïve*, plasmócitos e plasmócitos de vida curta, assim como do subgrupo de células B do LES, já na semana 8. Inicialmente as células de memória aumentaram e declinaram lentamente até os níveis basais na semana 52.

Em uma extensão do estudo de LES de longa duração não-controlado, as células B (incluindo *naïve*, ativadas, plasmócitos e células do subconjunto B do LES) e níveis de IgG foram acompanhados por mais de 7 anos com tratamento em curso. Uma redução substancial e sustentada em vários subconjuntos de células B foi observada resultando em reduções médias de 87% em células B *naïve* (virgens), 67% em células B de memória, 99% em células B ativadas, e 92% em células de plasmócitos após mais de 7 anos de tratamento. Depois de cerca de 7 anos, uma redução média de 28% nos níveis de IgG foi observada com 1,6% dos indivíduos experimentando uma diminuição nos níveis de IgG para abaixo de 400 mg/dL. Ao longo do estudo, a incidência de eventos adversos em geral permaneceu estável ou diminuiu.

Em um estudo de fase II em pacientes pediátricos com LES, a resposta farmacodinâmica foi consistente com os dados com adultos.

Nos pacientes com nefrite lúpica ativa, a continuidade do tratamento com belimumabe ou com placebo mostrou um aumento nos níveis séricos de IgG, o que foi associado a uma diminuição da proteinúria. Em comparação ao placebo, aumentos menores dos níveis de IgG sérico foram observados no grupo de

Benlysta

belimumabe, o que era esperado devido ao mecanismo conhecido do belimumabe. Na semana 104, o percentil de aumento médio a partir da linha de base do IgG foi de 17% para o belimumabe e de 37% para o placebo. Reduções dos auto anticorpos, aumentos do complemento e reduções no total de células B e subconjuntos de células B circulantes foram compatíveis com os estudos de LES.

Imunogenicidade

Nos dois estudos de fase III em pacientes adultos com LES, quatro entre 563 (0,7%) pacientes do grupo de 10 mg/kg e 27 entre 559 (4,8%) pacientes do grupo de 1 mg/kg desenvolveram anticorpos antibelimumabe persistentes. A frequência relatada no grupo de 10 mg/kg pode subestimar a frequência real devido à menor sensibilidade do ensaio na presença de altas concentrações do fármaco.

Detectaram-se anticorpos neutralizantes em três pacientes que recebiam 1 mg/kg de belimumabe. No entanto, a presença de anticorpos antibelimumabe mostrou-se relativamente incomum e não foi possível tirar conclusões definitivas sobre o efeito da imunogenicidade na farmacocinética do belimumabe devido ao número reduzido de indivíduos positivos para anticorpos antibelimumabe.

Em um estudo de fase II em pacientes pediátricos com LES, 9 entre 53 pacientes desenvolveram anticorpos antibelimumabe.

Em estudo fase III com belimumabe 10mg/kg administrado por via intravenosa em pacientes adultos com nefrite lúpica ativa, nenhum dos 224 pacientes desenvolveram anticorpos antibelimumabe.

Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos detalhados abaixo se baseiam nas estimativas de parâmetros de população específicas de 563 pacientes com LES que receberam 10 mg/kg (dias 0, 14, 28, e depois a cada 28 dias até a semana 52) de belimumabe em dois estudos de fase III em pacientes adultos.

Absorção

Após administração intravenosa, observaram-se suas concentrações séricas máximas (C_{máx}), de modo geral, ao término da infusão ou logo após. O C_{máx} foi de 313 microgramas/mL no estado de equilíbrio, com base na simulação do perfil de concentração-tempo, empregando-se os valores paramétricos típicos do modelo farmacocinético da população.

Distribuição

O belimumabe se distribui nos tecidos com volume geral de distribuição de aproximadamente 5 litros.

Metabolismo

O belimumabe é uma proteína para a qual a via metabólica prevista é a degradação em pequenos peptídeos e aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas. Não se realizaram estudos clássicos sobre biotransformação.

Eliminação

As concentrações séricas do belimumabe declinaram de forma biexponencial, com meia-vida de distribuição de 1,75 dias e meia-vida terminal de 19,4 dias. O *clearance* (depuração) sistêmico foi de 215 mL/dia.

Nefrite lúpica

Uma análise farmacocinética populacional foi realizada em 224 pacientes adultos com nefrite lúpica que receberam 10mg/kg de belimumabe intravenoso (dias 0, 14, 28 e, após isso, a cada 28 dias até 104 semanas). Em pacientes com nefrite lúpica, devido à depuração adicional associada à proteinúria, a exposição ao belimumabe foi inicialmente menor do que a observada em estudos com LES e menor exposição ao belimumabe foi observada em pacientes com maior proteinúria. Quando a proteinúria diminuiu para aproximadamente ≤ 1 g/g após o tratamento, a depuração e a exposição do belimumabe foram semelhantes às observadas em pacientes com LES que receberam belimumabe 10 mg/kg por via intravenosa. Os dados disponíveis não suportam um ajuste da dose em pacientes com proteinúria elevada.

Com base na modelagem e na simulação da análise farmacocinética populacional, prevê que as concentrações médias-estacionárias da administração subcutânea de 200 mg de belimumabe uma vez na semana em adultos com nefrite lúpica sejam similares àquelas observadas em adultos com nefrite lúpica recebendo 10 mg/kg de belimumabe intravenoso a cada 4 semanas

Transição de administração de Benlysta® intravenoso para subcutâneo

LES

Os pacientes com LES que passaram da administração de 10 mg/kg por via intravenosa a cada 4 semanas para administração de 200 mg por via subcutânea semanalmente com um intervalo de mudança de 1 a 4 semanas tiveram concentrações séricas da pré-dose de belimumabe na primeira dose subcutânea próxima da sua eventual concentração subcutânea no estado de equilíbrio (ver Posologia e Modo de Usar). Com base em simulações com parâmetros farmacocinéticos da população, as concentrações médias estatisticamente significativo da depuração sistêmica na população de análise farmacocinética. No entanto, esses efeitos não tiveram significância clínica porque sua magnitude ficou dentro da faixa de variação normal de depuração.

Nefrite lúpica

Entre uma e duas semanas após a conclusão das primeiras duas doses intravenosas, espera-se que os pacientes com nefrite lúpica passando pela transição de 10mg/kg de belimumabe intravenoso para 200mg subcutâneo semanalmente tenham concentrações séricas médias de belimumabe, semelhantes aos pacientes que receberam a dose intravenosa de 10mg/kg a cada 4 semanas com base nas simulações de farmacocinética populacional (PK) (ver Posologia e Modo de Uso).

Interações medicamentosas

Não foram realizados estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe.

O uso concomitante de micofenolato mofetil, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato e hidroxiclороquina não influenciou substancialmente a farmacocinética do belimumabe (com base nos resultados da análise farmacocinética da população). Tampouco uma ampla gama de outras comedicações (anti-inflamatórios não esteroides, aspirina e inibidores da HMG-CoA redutase) influenciou significativamente a farmacocinética do belimumabe. A coadministração de esteroides e de inibidores da ECA resultou em aumento estatisticamente significativo da depuração sistêmica na população de análise farmacocinética. No entanto, esses efeitos não tiveram significância clínica porque sua magnitude ficou dentro da faixa de variação normal de depuração.

Grupos de pacientes especiais

Idosos

Benlysta

O belimumabe foi estudado em um número limitado de pacientes idosos. Na população geral do estudo de belimumabe intravenoso, a idade não afetou a exposição à droga na análise farmacocinética populacional. No entanto, dado o pequeno número de indivíduos de 65 anos ou mais, não foi possível excluir o efeito da idade de forma conclusiva.

Crianças e adolescentes

Os parâmetros farmacocinéticos são baseados em estimativas de parâmetros populacionais de 53 pacientes de um estudo de Fase II em pacientes pediátricos. Após administração intravenosa de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, posteriormente, em intervalos de 4 semanas, as exposições ao belimumabe foram semelhantes entre pacientes pediátricos e adultos com LES. Os valores médios geométricos de C_{max} e AUC no estado estacionário foram 305 e 2569 dias por $\mu\text{g/mL}$ no grupo de 5 a 11 anos e de 317 e 3126 dias por $\mu\text{g/mL}$ no grupo de 12 a 17 anos.

Insuficiência renal

Não se realizaram estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência renal sobre a farmacocinética do belimumabe. Durante o desenvolvimento clínico, o belimumabe foi estudado em um número limitado de pacientes com LES e insuficiência renal (*clearance* de creatinina menor do que 60 mL/min, inclusive um pequeno número com *clearance* de creatinina menor do que 30 mL/min). Embora a proteinúria (maior do que ou igual a 2 g/dia) tenha aumentado a depuração do belimumabe e reduzido o *clearance* de creatinina, esses efeitos estavam dentro da faixa prevista de variabilidade. Portanto, não se recomenda ajuste de dose para pacientes com diminuição da função renal.

Insuficiência hepática

Não se realizaram estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência hepática sobre a farmacocinética do belimumabe. As moléculas de IgG1, como o belimumabe, são catabolizadas por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas que não se restringem ao tecido hepático; portanto, as alterações da função hepática provavelmente não têm nenhum efeito sobre a eliminação do belimumabe.

Outras características dos pacientes

Não houve efeito significativo causado por diferenças de sexo, raça ou etnia sobre a farmacocinética do belimumabe. Os efeitos do tamanho corporal sobre a exposição ao belimumabe são explicáveis pela dose normalizada pelo peso.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso concomitante com outras terapias biológicas

Belimumabe não foi estudado em combinação com outras terapias biológicas, inclusive as direcionadas para células B. Portanto, não se recomenda o uso de **Benlysta**® em combinação com terapia biológica.

Reações à infusão e hipersensibilidade

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 (ver o item Reações Adversas).

A pré-medicação com um anti-histamínico oral, com ou sem antipirético, pode ser administrada antes da infusão de **Benlysta**®. Não há evidências suficientes para determinar se a pré-medicação diminui a frequência e gravidade de reações à infusão.

Em estudos clínicos, reações graves de hipersensibilidade ou à infusão afetaram menos de 1% dos pacientes e abrangeram reação anafilática, bradicardia, hipotensão, angioedema e dispneia. As reações à infusão ocorreram com mais frequência nos primeiros dois dias e tenderam a diminuir com o tratamento subsequente. Tem sido observado o atraso no início das reações de hipersensibilidade aguda. Assim, os pacientes devem ser monitorados durante e por um período de tempo apropriado após a administração de **Benlysta**®. Os pacientes tratados com **Benlysta**® devem estar cientes do risco potencial, dos sinais e sintomas e da importância de procurar atendimento médico imediatamente. Também foram observadas reações do tipo tardias, reações de hipersensibilidade não agudas, incluindo *rash*, erupções cutâneas, náusea, fadiga, mialgia, dor de cabeça e edema facial.

Risco de infecções

Assim como outros agentes imunomoduladores, o mecanismo de ação de belimumabe pode aumentar o risco para o desenvolvimento de infecções. Em estudos clínicos controlados, casos fatais de infecções foram incomuns, porém ocorreram mais frequentemente em pacientes tratados com belimumabe em comparação aos pacientes tratados com placebo. No geral, a incidência de infecções graves foi semelhante nos grupos tratados com belimumabe e placebo. (ver Reações Adversas). Os pacientes que desenvolverem uma infecção durante o tratamento com belimumabe devem ser monitorados rigorosamente e deve-se considerar a interrupção da terapia imunossupressora.

Os médicos devem ter cuidado ao considerar o uso de belimumabe no caso de pacientes com infecções severas ou crônicas.

Em estudos clínicos, a incidência global de infecções foi de 70% no grupo recebendo belimumabe e 67% no grupo recebendo placebo. As infecções que ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes recebendo belimumabe e pelo menos 1% mais frequentemente do que em pacientes recebendo placebo foram nasofaringite, bronquite, faringite, cistite, gastroenterite viral, pneumonia e celulite. Infecções graves ocorreram em 5% dos pacientes que receberam belimumabe ou placebo. Infecções resultantes em morte ocorreram em 0,3% (4/1458) dos doentes tratados com belimumabe e em 0,1% (1/675) dos pacientes que receberam placebo. Foram relatados casos de infecção por *influenza* entre as infecções mais frequentes (que ocorrem em mais de 5% dos pacientes tratados com belimumabe). Embora a *influenza* tenha sido um evento comum, isso não ocorreu pelo menos 1% mais frequentemente com belimumabe do que em pacientes recebendo placebo.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), inclusive fatais, e que resultaram em déficits neurológicos têm sido relatados em pacientes com LES que receberam farmacoterapia imunossupressora, incluindo belimumabe. Um diagnóstico de LMP deve ser considerado para qualquer paciente que apresente sinais e sintomas neurológicos de início recente ou com degeneração. O paciente deve ser encaminhado para um neurologista ou outro especialista para avaliação e, caso a PML seja confirmada, deve-se considerar a interrupção da terapia imunossupressora, incluindo belimumabe.

Riscos de neoplasias

Assim como outros agentes imunomoduladores, o mecanismo de ação do belimumabe pode aumentar o risco potencial para o desenvolvimento de neoplasias.

Benlysta

Em estudos clínicos não houve diferença na taxa de doenças neoplásicas entre o grupo tratado com belimumabe e o tratado com placebo.

Imunização

Não se deve administrar vacinas com vírus vivos por 30 dias antes ou concomitantemente à belimumabe porque a segurança clínica não foi estabelecida. Não existem dados sobre transmissão secundária de infecção de pessoas que recebem vacinas de vírus vivos para os pacientes que tomam belimumabe ou sobre o efeito de belimumabe em novas imunizações. Devido a seu mecanismo de ação, o belimumabe pode interferir na resposta às imunizações.

Mortalidade

Houve mais relatos de óbitos com **Benlysta**® do que com placebo durante o período controlado dos estudos clínicos. Dentre 2.133 pacientes em três estudos clínicos, houve um total de 14 óbitos durante os períodos de tratamento duplo-cegos e controlados com placebo: 3/675 (0,4%) no grupo placebo, 5/673 (0,7%) no de **Benlysta**® 1 mg/kg, 0/111 (0%) no de **Benlysta**® 4 mg/kg e 6/674 (0,9%) no de **Benlysta**® 10 mg/kg. Não houve predominância isolada de causa das mortes. As etiologias incluíram infecção, doença cardiovascular e suicídio.

Raça

Em estudos clínicos, as taxas de resposta do desfecho primário foram inferiores nos indivíduos negros do grupo **Benlysta**® em relação aos do grupo placebo. **Benlysta**® deve ser utilizado com cuidado em pacientes da raça negra.

Depressão e Suicídio

Em estudos clínicos controlados, os distúrbios psiquiátricos (depressão, comportamento e intenção suicida) foram reportados com maior frequência em pacientes tratados com **Benlysta**®. Os médicos devem avaliar o risco de depressão e suicídio, considerando o histórico médico do paciente e o atual estado psiquiátrico antes do tratamento com **Benlysta**® e continuar o monitoramento dos pacientes durante o tratamento. Pacientes em tratamento com **Benlysta**® (e cuidadores, quando houver) devem ser instruídos a entrar em contato com o profissional de saúde caso sofram de depressão ou agravamento da depressão, pensamentos ou comportamento suicida ou alterações do humor. O risco e benefício do tratamento com **Benlysta**® devem ser avaliados em pacientes que desenvolvam tais sintomas.

Houve relatos de depressão grave em 0,4% (6/1.458) nos pacientes que recebiam **Benlysta**® e em 0,1% (1/675) nos pacientes que recebiam placebo. Houve relatos de dois suicídios (0,1%) de pacientes que recebiam **Benlysta**®. A maioria dos pacientes que relataram depressão grave ou comportamento suicida tinha história de depressão ou de outros transtornos psiquiátricos graves e a maior parte deles recebia medicamentos psicoativos. Não se sabe se o tratamento com **Benlysta**® está associado ao aumento do risco desses eventos.

Os pacientes que recebem **Benlysta**® devem ser instruídos a entrar em contato com seu profissional de saúde caso tenham casos novos ou agravados de depressão, pensamentos suicidas ou outras alterações de humor.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não se realizaram estudos para investigar o efeito de belimumabe sobre a capacidade de dirigir ou de operar máquinas. Não há previsão de efeitos prejudiciais sobre essas atividades considerando-se a farmacologia do belimumabe.

É preciso ter em mente o estado clínico do paciente e o perfil de segurança do belimumabe ao avaliar a capacidade de realizar tarefas que exijam discernimento e habilidades motoras ou cognitivas.

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de belimumabe na fertilidade humana. Os efeitos sobre fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em experiências com animais.

Gravidez

Os dados sobre o uso de belimumabe em gestantes são limitados. Não se realizaram estudos formais. Os anticorpos da imunoglobulina G (IgG), inclusive o belimumabe, podem atravessar a placenta. Só se deve usar belimumabe durante a gravidez se o possível benefício justificar o risco potencial para o feto.

Se a prevenção da gravidez for mandatória, mulheres férteis devem adotar os métodos anticoncepcionais adequados ao longo de toda a terapia com belimumabe e durante pelo menos quatro meses após a conclusão do último tratamento com esse agente.

As experiências com animais não indicam efeitos prejudiciais diretos nem indiretos relativos a toxicidade materna, gravidez ou desenvolvimento embrionário. Os achados relacionados com o tratamento se limitaram a reduções reversíveis das células B em macacos lactentes. Dependendo dos resultados obtidos durante o monitoramento dos filhos de mães tratadas para a redução de células B, considerar o adiamento da vacinação infantil com vacinas de vírus vivos, já que, a redução de células B em crianças também pode interferir com a resposta a imunizações (ver Advertências e Precauções).

Lactação

A segurança do belimumabe para uso durante a lactação ainda não foi estabelecida. Não há dados referentes à excreção de belimumabe no leite humano nem à absorção sistêmica desse fármaco após a ingestão. Embora, o belimumabe foi excretado no leite de macacas da espécie *Macaca fascicularis*, a literatura sugere que o consumo humano neonatal e infantil de leite materno não resulta em uma absorção clinicamente significativa de anticorpos maternos IgG em circulação. Recomenda-se que a decisão a respeito do tratamento com belimumabe em lactantes seja tomada levando-se em consideração a importância da amamentação, da medicação para a mãe e qualquer potencial efeito adverso tanto de belimumabe quanto da condição materna subjacente para o lactente.

Categoria B de risco na gravidez.

Esta medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se realizaram estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe.

Em estudos clínicos sobre pacientes com LES, a administração concomitante de micofenolato mofetil, ciclofosfamida, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, anti-inflamatórios não-esteroidais, aspirina e inibidores da HMG-CoA redutase não teve efeito expressivo sobre as exposições ao belimumabe.

A coadministração de esteroides e de inibidores da ECA resultou em aumento estatisticamente significativo da depuração sistêmica na população de análise

Benlysta

farmacocinética. No entanto, esses efeitos não tiveram significância clínica porque sua magnitude ficou dentro da faixa de variação normal de depuração (ver a seção Farmacocinética).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Armazenar entre 2 °C e 8 °C. Não congelar.

Proteger da luz. Armazenar na embalagem original até o uso.

O prazo de validade do medicamento é de 60 meses, a contar da data de fabricação.

Solução reconstituída:

Depois da reconstituição com água para injeção e da diluição em cloreto de sódio 0,9% (solução salina normal), cloreto de sódio 0,45% (metade da solução salina normal) ou solução de Ringer-lactato, o produto permanece estável por até 8 horas entre 2 °C e 8 °C. Proteger da luz direta do sol.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/características organolépticas

Benlysta® se apresenta como um pó de tom branco a creme-claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso e manuseio

Como reconstituir Benlysta®

Benlysta® não contém conservantes; portanto, a reconstituição e a diluição devem ser feitas em condições assépticas.

Deixar o frasco-ampola em temperatura ambiente por 10 a 15 minutos até que se aqueça.

Recomenda-se que seja utilizada uma agulha com calibre 21-25 na perfuração da rolha do frasco para reconstituição e diluição.

O frasco-ampola descartável de 120 mg de **Benlysta®** deve ser reconstituído com 1,5 mL de água estéril para injeção para gerar uma concentração final de 80 mg/mL de belimumabe. O frasco-ampola descartável de 400 mg de **Benlysta®** deve ser reconstituído com 4,8 mL de água estéril para injeção para gerar uma concentração final de 80 mg/mL de belimumabe.

O fluxo de água estéril deve ser dirigido à lateral do frasco-ampola para minimizar a formação de espuma. Girar o frasco-ampola suavemente por 60 segundos. Deixar o frasco-ampola descansar em temperatura ambiente durante a reconstituição, girando-o suavemente por 60 segundos, a cada cinco minutos, até que o pó se dissolva.

Não agitar a solução reconstituída.

A reconstituição se completa, em geral, entre 10 e 15 minutos após a adição da água estéril, mas pode prolongar-se por até 30 minutos. Proteger a solução reconstituída da luz direta do sol.

Quando se usa um dispositivo mecânico na reconstituição de belimumabe, ele não deve exceder 500 rpm, assim como não se deve girar o frasco-ampola por mais de 30 minutos.

Antes de diluir Benlysta®

Quando a reconstituição se completar, a solução deve ser opalescente, de incolor a um tom amarelo-pálido e sem partículas. A presença de pequenas bolhas de ar, contudo, é prevista e aceitável.

Como diluir a solução para infusão

O produto reconstituído é diluído até o volume de 250 mL, com cloreto de sódio 0,9% (solução salina normal), cloreto de sódio 0,45% (metade da solução salina normal) ou solução Ringer-lactato para infusão intravenosa. Para pacientes cujo peso corporal é menor ou igual a 40 kg, as bolsas de infusão com 100 mL de solução salina normal, de metade da solução salina normal ou solução de Ringer-lactato, podem ser consideradas desde que a concentração de belimumabe resultante na bolsa de infusão não exceda 4 mg/mL.

As soluções intravenosas de dextrose a 5% são incompatíveis com belimumabe e não devem ser usadas.

Retirar e descartar, de uma bolsa de infusão ou de um frasco de solução salina normal a 0,9%, solução salina a 0,45% ou solução Ringer-lactato de 250 mL (ou 100 mL), um volume igual ao da solução de belimumabe reconstituída necessária para a dose do paciente. Adicionar, em seguida, o volume necessário da solução de belimumabe reconstituída à bolsa ou ao frasco de infusão. Inverter suavemente a bolsa ou o frasco para misturar a solução. Toda a solução não usada que restar deve ser descartada.

Inspecionar visualmente, antes da administração, a solução de belimumabe para detectar matéria particulada e mudança de cor. Descartar a solução caso se observe qualquer matéria particulada ou mudança de cor.

Se a solução reconstituída não for usada imediatamente, deve-se protegê-la da luz direta do sol e armazená-la sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. As soluções diluídas em solução salina normal, solução salina 0,45% ou solução Ringer-lactato podem ser armazenadas entre 2 °C e 8 °C.

O tempo total entre a reconstituição do **Benlysta®** e o término da infusão não deve exceder oito horas.

Como administrar a solução diluída

Benlysta

Benlysta® deve ser infundido durante o período de 1 hora.

Benlysta® não deve ser infundido concomitantemente, na mesma linha intravenosa, com outros agentes. Não se realizaram estudos sobre compatibilidade física ou bioquímica para avaliar a coadministração de belimumabe e de outros agentes.

Não se observou nenhuma incompatibilidade entre belimumabe e as bolsas de cloreto de polivinila ou de poliolefina.

Posologia

Benlysta® é administrado por infusão intravenosa e deve ser reconstituído e diluído antes da administração (ver a seção Instruções de Uso e Manuseio).

Benlysta® deve ser administrado por um profissional de saúde preparado para tratar reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia.

Não se deve administrar **Benlysta®** em infusão rápida ou bólus.

É possível desacelerar a taxa de infusão ou interrompê-la caso o paciente apresente reação infusional. Deve-se suspender imediatamente a infusão se o paciente tiver reação adversa com risco de vida (ver os itens Contraindicações e Advertências e Precauções).

Os pacientes devem ser monitorados durante e por um período de tempo apropriado após a administração de **Benlysta®** (ver os itens Advertências e Precauções e Reações Adversas).

Pré-medicação

A pré-medicação com um anti-histamínico oral, com ou sem antipirético, pode ser administrada antes da infusão de **Benlysta**.

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.

Nefrite lúpica

O esquema posológico recomendável é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas.

Crianças

LES

O regime posológico recomendado para crianças a partir de 5 anos 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.

A segurança e eficácia de belimumabe em crianças com menos de 5 anos de idade não foram estudadas, portanto, o uso de belimumabe não é recomendado em crianças com menos de 5 anos com LES.

Nefrite lúpica

A segurança e eficácia de belimumabe em crianças e adolescentes com nefrite lúpica e menos de 18 anos não foi estudada, portanto, belimumabe não é recomendado para crianças e adolescentes com nefrite lúpica ativa.

Idosos

Embora os dados sejam limitados, não se recomenda ajuste de dose (ver na seção Farmacocinética o item Grupos de Pacientes Especiais).

Insuficiência renal

Não se realizaram estudos formais sobre belimumabe em pacientes com insuficiência renal.

Os estudos sobre belimumabe envolveram um número limitado de pacientes com LES e insuficiência renal. Não é necessário ajuste de dose para os pacientes com insuficiência renal (ver na seção Farmacocinética o item Grupos de Pacientes Especiais).

Insuficiência hepática

Não se realizaram estudos formais sobre belimumabe em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, esses pacientes provavelmente não precisam de ajuste de dose (ver na seção Farmacocinética o item Grupos de Pacientes Especiais).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de ensaios clínicos

Adultos

A segurança do belimumabe no tratamento de pacientes com LES foi avaliada em três estudos pré-registro controlados com placebo e um estudo controlado com placebo de pós-comercialização; a segurança de belimumabe no tratamento e nos pacientes com nefrite lúpica ativa foi avaliada em um estudo intravenoso controlado com placebo.

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao belimumabe de 674 pacientes com LES administrados com belimumabe intravenoso (10 mg/kg pelo período de 1 hora nos dias 0, 14 e 28 e, a seguir, a cada 28 dias durante 52 semanas). Os dados de segurança apresentados incluem dados além da semana 52 em alguns pacientes com LES. Os dados refletem a exposição adicional em 224 pacientes com nefrite lúpica ativa que receberam belimumabe por via intravenosa (10 mg/kg por até 104 semanas). São incluídos também, os dados dos relatos pós-comercialização.

A maioria dos pacientes também recebeu um ou mais dos seguintes tratamentos concomitantes para LES: corticosteroides, agentes imunomoduladores, antimaláricos e anti-inflamatórios não esteroidais. As reações adversas estão listadas a seguir segundo o sistema de classificação do MedDRA e por frequência. As categorias de frequência usadas são:

Reações muito comuns (>1/10)

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

Benlysta

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

Reações comuns (>1/100 e <1/10): gastroenterite viral, faringite, nasofaringite, leucopenia, reação de hipersensibilidade*, depressão, insônia, enxaqueca, dor nas extremidades, pirexia e reação sistêmica relacionada à infusão*.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): reação anafilática, angioedema, intenções e comportamentos suicidas, exantema, urticária.

Reações raras (>1/10.000 a <1/1.000): reações do tipo tardias, reações de hipersensibilidade não agudas.

* “Reação de hipersensibilidade” abrange um conjunto de termos, incluindo anafilaxia, e pode se manifestar como uma série de sintomas, incluindo hipotensão, angioedema, urticária e outras erupções cutâneas, prurido e dispnéia. “Reação sistêmica relacionada à infusão” abrange um conjunto de termos e pode se manifestar como uma série de sintomas incluindo bradicardia, mialgia, dor de cabeça, erupção cutânea, urticária, febre, hipotensão, hipertensão, tonturas e artralgia. Devido à sobreposição de sinais e sintomas, não é possível distinguir entre as reações de hipersensibilidade e as reações sistêmicas à infusão em todos os casos.

Houve relatos de reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas ao uso de belimumabe que exigiram suspensão permanente do tratamento em 0,4% dos pacientes. Essas reações foram observadas, de modo geral, no dia da infusão, e os pacientes com história de alergia a múltiplos medicamentos ou reações de hipersensibilidade significativas podem ter risco aumentado de reações. Observou-se o atraso no início das reações de hipersensibilidade agudas por várias horas após a infusão e recorrência de reações clinicamente significativas após a resolução inicial dos sintomas seguindo o tratamento apropriado. Também foram observadas reações do tipo tardias, reações de hipersensibilidade não agudas, incluindo *rash*, erupções cutâneas, náusea, fadiga, mialgia, dor de cabeça e edema facial.

Infecções: em estudos clínicos de LES pré-registro, a incidência global de infecções foi de 70% no grupo recebendo belimumabe e 67% no grupo recebendo placebo. As infecções que ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes recebendo **Benlysta**® e pelo menos 1% mais frequentemente do que em pacientes recebendo placebo foram nasofaringite, bronquite, faringite, cistite, gastroenterite viral, pneumonia e celulite. Infecções graves ocorreram em 5% dos pacientes que receberam belimumabe ou placebo. Algumas infecções foram graves ou fatais. Infecções resultantes em morte ocorreram em 0,3% (4/1458) dos doentes tratados com belimumabe e em 0,1% (1/675) dos pacientes que receberam placebo. Foram relatados casos de infecção por *influenza* entre as infecções mais frequentes (que ocorrem em mais de 5% dos pacientes tratados com belimumabe). Embora a *influenza* tenha sido um evento comum, isso não ocorreu pelo menos 1% mais frequentemente com belimumabe do que em pacientes recebendo placebo.

Em estudo de segurança pós-comercialização de LES (BEL115467), duplo-cego, randomizado (alocação igual 1:1), controlado com placebo com duração de 52 semanas que avaliou a mortalidade e específicos eventos adversos em adultos, infecções graves ocorreram em 3,7% dos pacientes tratados com **Benlysta**® intravenoso 10 mg/kg e em 4,1% dos pacientes tratados com placebo. Infecções resultantes em morte ocorreram em 0,45% (9/2002) dos pacientes tratados com **Benlysta**® e em 0,15% (3/2001) dos pacientes que receberam a terapia placebo, enquanto a incidência de mortalidade por qualquer causa foi de 0,50% (10/2002) em pacientes tratados com belimumabe e 0,40% (8/2001) em pacientes que receberam placebo.

No estudo clínico de nefrite lúpica, os pacientes estavam recebendo a terapia padrão previamente (ver Resultados de Eficácia) e a incidência geral de infecções foi de 82% em pacientes que receberam belimumabe em comparação com 76% em pacientes que receberam placebo. Infecções sérias ocorreram em 13,8% dos pacientes que haviam recebido belimumabe e em 17% dos pacientes recebendo o placebo. Infecções letais ocorreram em 0,9% (2/224) dos pacientes recebendo belimumabe e em 0,9% (2/224) dos pacientes recebendo placebo.

Distúrbios psiquiátricos: nos estudos clínicos de LES pré-registro, sérios eventos psiquiátricos foram reportados em 1,2% (8/674) dos pacientes recebendo belimumabe 10 mg/kg e 0,4% (3/675) dos pacientes recebendo placebo. Depressão severa foi reportada em 0,6% (4/674) dos pacientes recebendo belimumabe 10 mg/kg e 0,3% (2/675) dos pacientes recebendo placebo. Um suicídio foi reportado em um paciente recebendo belimumabe 10 mg/kg (e um foi reportado em um paciente recebendo belimumabe 1 mg/kg); não houve relatos em pacientes recebendo placebo.

Em um grande estudo de LES de pós-comercialização, sérios eventos psiquiátricos foram reportados em 1,0% (20/2002) dos pacientes recebendo belimumabe e 0,3% (6/2001) dos pacientes recebendo placebo. Depressão severa foi relatada em 0,3% (7/2002) dos pacientes recebendo belimumabe e < 0,1% (1/2001) dos que receberam placebo. O índice geral de intenções ou comportamentos suicidas ou auto-lesão sem intenção suicida foi de 0,7% (15/2002) no grupo do belimumabe e 0,2% (5/2001) no grupo placebo. Na Escala Columbia de Gravidade de Severidade Suicida (C-SSRS), 2,4% (48/1974) dos pacientes recebendo belimumabe reportaram intenções ou comportamentos suicidas comparados aos 2,0% (39/1988) dos pacientes recebendo placebo. Nenhum suicídio foi reportado em nenhum dos dois grupos.

Os estudos intravenosos de LES não excluíram os pacientes com histórico de distúrbios psiquiátricos.

Crianças a partir de 5 anos de idade

O perfil de reações adversas em pacientes pediátricos é baseado em dados de segurança de 52 semanas de um estudo controlado por placebo, no qual 53 pacientes com LES receberam belimumabe 10 mg/kg por via intravenosa nos dias 0, 14, 28 e depois a cada 28 dias, em um contexto de tratamentos concomitantes. O perfil de segurança em pacientes pediátricos foi consistente com o observado em estudos clínicos em pacientes adultos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Existe uma experiência clínica limitada sobre superdosagem de belimumabe. As reações adversas reportadas em associação com casos de overdose foram consistentes com os esperados para belimumabe.

Duas doses de até 20 mg/kg administradas em seres humanos por infusão intravenosa com 21 dias de intervalo, sem aumento da incidência nem da gravidade de reações adversas, foram equivalentes a doses de 1, 4 ou 10 mg/kg.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0107.0295

Farm. Resp.: Monique Lellis de Freitas

CRF-RJ N° 11641

Benlysta

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90 (loc. San Pólo), 43056 Torrile (PR) – Itália.

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



L1672_benlysta_po_liof_inj_gds018

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/06/2021.

Benlysta® é uma marca comercial da Human Genome Sciences, Inc., utilizada sob licença pelo grupo das empresas GlaxoSmithKline.