

Relatório de **recomendação**

Novembro/2022

M E D I C A M E N T O

Belimumabe intravenoso para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade apesar da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

VERSÃO PRELIMINAR

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro, que são avaliados criticamente.

Quadro. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais características dos pacientes na linha de base dos ensaios clínicos randomizados incluídos na síntese da evidência.	36
Tabela 2. Diferença média entre a linha de base até a semana 24 no componente físico do SF-36.....	42
Tabela 3. Avaliação da qualidade das evidências (GRADE) da eficácia e segurança do belimumabe intravenoso 10mg/kg <i>versus</i> placebo.....	49
Tabela 4. Resultados de referência da avaliação econômica apresentados pelo modelo demandante.	64
Tabela 5. Resultados alternativos da avaliação econômica apresentados pelo modelo do demandante.	65
Tabela 6. Estimativa do número de pacientes com LES tratados com medicamentos no SUS de 2017 a 2021 apresentada pelo demandante.	70
Tabela 7. Projeção de pacientes elegíveis de 2023 a 2027 apresentada pelo demandante.	71
Tabela 8. Custo anual de tratamento apresentado pelo demandante.	72
Tabela 9. Estimativa de divisão de mercado e taxa de difusão apresentada pelo demandante.....	73
Tabela 10. Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante.....	74
Tabela 11. Cenários com a revisão dos valores do impacto orçamentário incremental de acordo com variações nos cenários de análise.	74

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Tratamentos recomendados para as manifestações do LES conforme PCDT (18).....	18
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	22
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	24
Quadro 4. Estimativas de doses e custos de aquisição apresentados pelo demandante, após revisão dos pareceristas..	24
Quadro 5. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e tipos de estudos) elaborada pelo demandante.	25
Quadro 6. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e tipos de estudos) elaborada pelo demandante e refinada pelos pareceristas.....	28
Quadro 7. Características dos cinco ensaios clínicos randomizados incluídos na síntese da evidência clínica.....	33
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	52
Quadro 9. Estimativas de doses e custos de aquisição apresentados pelo demandante.	60
Quadro 10. Estimativas de doses e custos de aquisição revisadas pelos pareceristas.	62
Quadro 11. Perfil de resultados clínicos de acordo com o tratamento e resposta ao final de um ano de tratamento.	63
Quadro 12. Análises de cenários adotando revisão dos parâmetros do modelo de custo-efetividade.	69

Quadro 13. Medicamentos potenciais para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES ativa.....	75
Quadro 14. Estratégias de busca reproduzidas pelos pareceristas.	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A patogênese do lúpus eritematoso sistêmico.....	14
Figura 2. Mecanismo de ação do belimumabe.	21
Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos individuais.	37
Figura 4. Sumário global da avaliação do risco de viés dos cinco ensaios clínicos randomizados incluídos.	37
Figura 5. Efeito relativo sumário para o desfecho taxa de resposta SRI em 52 semanas.	38
Figura 6. Efeito relativo sumário para o desfecho melhora (redução de pelo menos 4 pontos) na pontuação SLENA-SLEDAI em 52 semanas.....	39
Figura 7. Efeito relativo sumário para o desfecho redução da dose de prednisona entre as semanas 40 e 52.	40
Figura 8. Efeito relativo sumário para o desfecho recidivas graves de acordo com SFI.....	41
Figura 9. Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos sérios.	44
Figura 10. Efeito relativo sumário para o desfecho mortalidade.	45
Figura 11. Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos.....	46
Figura 12. Efeito relativo sumário para o desfecho descontinuação devido aos eventos adversos.....	47
Figura 13. Representação do modelo de Markov submetido pelo demandante à análise da CONITEC.....	57
Figura 14. Representação do modelo de Markov submetido pelo demandante à análise da agência CADTH.	59
Figura 15. Análise de sensibilidade univariada com o diagrama de tornado. Fonte: Dossiê do demandante, 2022.	66
Figura 16. Análise de sensibilidade probabilística. Fonte: Dossiê do demandante.	67
Figura 17. Análise de sensibilidade probabilística.....	68

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
4.2 Tratamento recomendado	15
4.2.1 Medicamentos padronizados e esquemas de administração	16
4.3 Recomendações anteriores da Conitec	20
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	21
5.1 Preço proposto para incorporação	24
5.2 Custo do tratamento	24
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	25
6.2 Avaliação crítica da demanda	26
6.3 Evidência clínica	30
6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	36
6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	41
6.3.3 Certeza geral das evidências (GRADE)	44
6.3.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	49
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	49
7.1 Avaliação econômica	49
7.1.1 O modelo	53
7.1.2 Parâmetros de custo	57
7.1.3 Parâmetros de efetividade	59

7.1.4 Resultados	61
7.1.5 Análise de sensibilidade	63
7.1.6 Revisão de parâmetros	65
7.2 Impacto orçamentário	66
7.2.1 Perspectiva da análise	66
7.2.2 Horizonte temporal	67
7.2.3 População elegível	67
7.2.4 Custos	68
7.2.5 Cenários avaliados	69
7.2.6 Divisão de mercado (<i>market share</i>)	69
7.2.7 Resultados	70
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	72
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	74
10. IMPLEMENTAÇÃO	77
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	79
13. REFERÊNCIAS	81
14. APÊNDICES	89
APÊNDICE 1. Identificação da evidência e Processo de seleção	89
APÊNDICE 2. Fluxograma de seleção de evidência de acordo com o PRISMA	91
APÊNDICE 3. Estudos excluídos e motivos de exclusão, tendo em vista a busca e seleção realizada pelos pareceristas	92
APÊNDICE 4. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos apresentados pelo demandante e estudos incluídos após a realização de nova busca	94
APÊNDICE 5. Extração dos dados de interesse.	95
APÊNDICE 6. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos	96
APÊNDICE 7. Síntese da evidência (análises estatísticas).	97
APÊNDICE 8. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)	98
APÊNDICE 9. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos	99
APÊNDICE 10. Justificativas da avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos pelos pareceristas por domínio da ferramenta ROB.02	101

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 03/08/2022 pela GlaxoSmithKline Brasil Ltda (GSK) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do belimumabe (Benlysta®) por via intravenosa (IV) para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com alto grau de atividade da doença apesar da terapia padrão e falha terapêutica a dois imunossupressores prévios, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

VERSÃO PRELIMINAR

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Belimumabe (Benlysta®).

Indicação: Terapia adjuvante do lúpus eritematosos sistêmico (LES) ativo para pacientes com alto grau de atividade da doença.

Demandante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda (GSK).

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica crônica, que apresenta características polimórficas, com destaque para sintomas constitucionais, erupção cutânea e artrite. Também pode levar a complicações graves, como nefrite lúpica, citopenias autoimunes e doenças do sistema nervoso. Além da atividade de doença, o uso contínuo de corticoide em altas doses é associado a maiores danos acumulados e óbitos. O objetivo do tratamento é controlar a atividade da doença e evitar o surgimento de fatores de risco para complicações, sendo utilizados medicamentos como antimaláricos, corticoides e imunossupressores. Após a remissão clínica, recomenda-se a redução gradual das doses dos medicamentos, mantendo o uso da hidroxicloroquina.

Recomendações anteriores da Conitec: Em 2018, o Plenário da Conitec deliberou por unanimidade pela não incorporação do belimumabe para o tratamento de LES no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme Relatório de Recomendação nº 344. Na ocasião, a pergunta de pesquisa diferiu em relação aos desfechos e tipo de estudo, considerando-se apenas a melhora no *Systemic Lupus Erythematosus Response Index* (SRI) e meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECRs), respectivamente. Ademais, a população correspondeu a pacientes com LES, sem restrições quanto à atividade da doença ou à falha terapêutica prévia. Tendo em vista as evidências clínicas e econômicas apresentadas, concluiu-se que há evidência fraca para sugerir a incorporação do belimumabe como terapia adjunta no tratamento de pacientes adultos com LES que não responderam à terapia padrão. Foi ponderado, ainda, que questões de custo-efetividade deveriam ser consideradas na decisão de incorporação.

Pergunta: Belimumabe na forma intravenosa (10 mg/kg/dose) é eficaz e seguro, quando comparado a placebo, no tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES ativo e que estejam em uso de terapia padrão?

Evidências clínicas: As evidências clínicas sobre a eficácia e a segurança belimumabe IV 10mg/kg para o tratamento de adultos com LES ativo quando comparado ao placebo em associação à terapia padrão foram provenientes de cinco ECRs multicêntricos. Quando comparado ao placebo, o belimumabe foi significativamente superior na resposta clínica (RR = 1,31; IC de 95%: 1,18 a 1,44), controle da atividade da doença (RR = 1,31; IC de 95%: 1,18 a 1,45), redução da dose necessária de prednisona (RR = 1,31; IC de 95%: 1,13 a 1,52) e menor frequência de recidivas da doença (RR = 0,67; IC de 95%: 0,56 a 0,80) (Qualidade da evidência: moderada). Não foram observadas diferenças entre belimumabe e placebo quanto ao tempo até a primeira recidiva, dano ao órgão e qualidade de vida relacionada à saúde (Qualidade da evidência: muito baixa a baixa). O perfil de segurança foi similar para os desfechos de eventos adversos (EA), EA sérios, mortalidade e descontinuação do estudo devido a EA (Qualidade da evidência: baixa a moderada).

Avaliação econômica: O demandante apresenta um modelo de Markov, adotando em seu caso base uma análise de custo-efetividade, pautado no desfecho de anos de vida ganhos (AVG). Não foi justificada a priorização deste desfecho em vez dos anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e a técnica de custo-utilidade, como preconizam as diretrizes metodológicas de avaliação econômica em saúde do Ministério da Saúde. Como resultado, o belimumabe se apresenta como uma estratégia mais cara, porém mais efetiva do que a terapia padrão disponível no SUS, obtendo-se uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 121.742,91 por cada AVG ou R\$ 144.309,95 por cada QALY. Em ambos os desfechos, seria necessária uma redução de 53,1% e 53,8% do preço proposto para alcançar o limiar de referência de custo-efetividade adotado pela Conitec por AVG e por QALY, respectivamente. Na hipótese de limiares alternativos, seria necessária uma redução de 10,2% e 12,5% do preço proposto para alcançar um valor de até três vezes o limiar de referência de custo-efetividade adotado pela Conitec por AVG e por QALY, respectivamente. Neste último limiar, a análise

de sensibilidade afasta o impacto da incerteza paramétrica sobre as conclusões do caso base, dado que apenas 11,6% dos cenários simulados teria o belimumabe como um tratamento sendo custo-efetivo. De forma consistente, a curva de aceitabilidade apresenta o belimumabe como a opção mais custo-efetiva em todos os cenários a partir de uma disposição a pagar de aproximadamente R\$ 180.000,00 por AVG. Contudo, foram identificadas importantes incertezas estruturais e paramétricas no modelo encaminhado, as quais poderiam prejudicar a validade da estimativa de eficiência do tratamento proposto, podendo alcançar uma RCEI de até R\$ 331.415,87 por QALY.

Análise de impacto orçamentário: Adotou-se adequadamente uma abordagem de demanda aferida a partir do levantamento de dados de medicamentos solicitados no SUS. Em seu caso base, o demandante projetou um impacto orçamentário incremental anual médio de aproximadamente R\$ 4,7 milhões, alcançando um total de R\$ 23.661.769,00 ao final de cinco anos. Contudo, foram identificadas incertezas importantes no modelo proposto. Destaca-se o baixo valor adotado para o parâmetro de falha do tratamento padrão (1,58%). Na hipótese de valores maiores de falha, conforme relatos dos ensaios clínicos analisados (resposta de 58% na terapia padrão), observa-se um alto impacto nas estimativas obtidas, saindo de uma média anual de R\$ 4,7 milhões para um valor médio de aproximadamente R\$ 125 milhões, somando um total de R\$ 628.980.647,89 ao final de cinco anos. Um segundo ponto crítico diz respeito ao custo do tratamento assumir a possibilidade de fracionamento e compartilhamento de doses. A ausência de fracionamento e a consequente perda de aproximadamente 150 mg por cada dose aplicada seria capaz de elevar o impacto orçamentário incremental para uma média anual de aproximadamente R\$ 157 milhões, totalizando R\$ 771.667.876 ao final de cinco anos. Por fim, a ausência de fracionamento associada à ausência de uma taxa de difusão (incorporação imediata da população elegível) implicaria em um impacto incremental de R\$ 982.931.213,87 ao final de cinco anos. Tais considerações apontam que além de incertezas paramétricas, é essencial que a Conitec considere os elementos de implementação de possível fracionamento durante a administração do belimumabe em sua discussão.

Experiências internacionais: O belimumabe está recomendado para o tratamento da LES pelas agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Scottish Medicines Consortium* (SMC), nos casos com alta atividade da doença – quando houver pelo menos um biomarcador sorológico (anti-DNA dupla fita positivo ou complemento reduzido) e um escore SELENA-SLEDAI ≥ 10 . Já a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), apesar de reconhecer que o impacto do tratamento com belimumabe para pacientes com LES poderia ser positivo, manteve-se desfavorável à sua recomendação, destacando incertezas decorrentes de risco de viés e em relação a desfechos tardios.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas cinco tecnologias potenciais para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES ativa: anifrolumabe, dapirolizumabe pegol, litifilimab, obinutuzumabe e telitacept. O anifrolumabe foi a única tecnologia já registrada para LES ativa moderada a grave no FDA, EMA e Anvisa. Os demais encontram-se em desenvolvimento com estudos de fase III. Cabe ressaltar que não foram identificadas tecnologias específicas para LES com alto grau de atividade apesar da terapia padrão, que apresentem falha terapêutica a dois imunossuppressores prévios.

Considerações finais: Embora haja uma necessidade não atendida de tratamento para os pacientes com LES em alta atividade apesar do uso de tratamento padrão, permanecem preocupações quanto às evidências clínicas e econômicas, consonante com o Relatório de Recomendação anterior, além de desafios na implementação e incertezas econômicas, particularmente em relação ao fracionamento de doses.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 33/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 13/09/2022 a 23/09/2022 e 193 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma *on-line*, gravado e enviado a todos os inscritos. A participante relatou os benefícios obtidos com o uso da tecnologia em avaliação, em especial em relação à possibilidade de retomar sua rotina pré-diagnóstico e à diminuição da quantidade de outros medicamentos utilizados no tratamento do LES.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 11ª Reunião Extraordinária, no dia 11 de novembro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES com alto grau de atividade apesar da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dois imunossuppressores prévios. Considerou-se as limitações e as incertezas das evidências, particularmente no que se refere ao impacto orçamentário, tendo em vista o parâmetro de falha terapêutica e o pressuposto de fracionamento das doses, além de preocupações operacionais relacionadas à organização dos serviços para a sua implementação.

VERSÃO PRELIMINAR

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica e crônica com manifestações clínicas heterogêneas, que podem variar desde apresentações cutâneas leves a situações de falência de órgãos e complicações obstétricas (1). A doença é caracterizada por períodos de crises/recidivas (*flares*) e de remissões e, em sua forma grave, é uma condição de difícil tratamento e potencialmente fatal (2).

Em âmbito mundial, as maiores taxas de prevalência e incidência de LES foram encontradas na América do Norte [241/100.000 (IC de 95%: 130 a 352) e 23,2/100.000 pessoas-anos (IC de 95%: 23,4 a 24,0), respectivamente] (3). Entre os países de baixa e média renda, tais estimativas são de 103/100.000 (IC 95%: 17 a 224) e de 5/100.000 por ano (IC de 95%: 2 a 8), respectivamente (1). No Brasil, foram reportadas incidências variando de 4,2 casos por 100.000 pessoas-ano, no sul do país, (4) a 8,7 casos por 100.000 pessoas-ano (5), em Natal (Rio Grande do Norte). Quanto à prevalência, estima-se de 150.000 a 300.000 adultos com LSE no Brasil (6, 7).

A idade média de diagnóstico do LES varia de 25,5 a 45,8 anos. Há uma maior ocorrência em mulheres (8), representando até cerca de 90% dos casos (1, 9). Negros, asiáticos e hispânicos tendem a apresentar formas mais graves de LES, com maior número de manifestações e acúmulo de danos mais rapidamente, quando comparados a indivíduos brancos (10).

A patogênese do LES é resultado de uma interação complexa entre fatores genéticos, epigenéticos, imunorregulatórios, étnicos, hormonais e ambientais (11). No entanto, diversos aspectos destas conexões multifatoriais ainda não foram claramente compreendidos. O LES é caracterizado pela produção de autoanticorpos por células B desreguladas, infiltração de órgãos-alvo por células T inflamatórias e ativação aumentada de células imunes. A interação autoantígeno-autoanticorpo desencadeia a formação de complexos imunes que, uma vez depositados, causam lesão tecidual (12) (Figura 1).

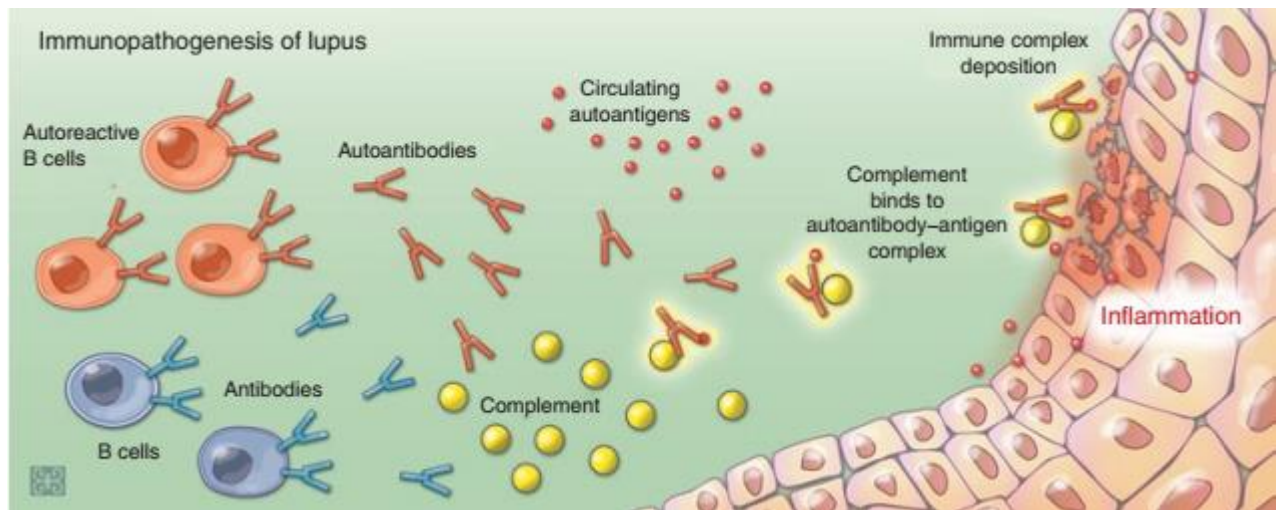


Figura 1. A patogênese do lúpus eritematoso sistêmico.

Fonte: Dennis (2012) (13).

Embora as manifestações da doença sejam bastante diversas, as mais comuns incluem sintomas constitucionais, erupção cutânea e artrite (9). Além disso, podem ser observadas complicações graves que ameaçam os órgãos, como nefrite lúpica, citopenias autoimunes ou doença do sistema nervoso (9).

O diagnóstico do LES é desafiador, visto que apresenta natureza complexa e não existe nenhum sinal clínico patognomônico ou teste padrão-ouro para a confirmação de seu diagnóstico (7). O início da doença pode ser insidioso, com amplo espectro de achados clínicos e imunológicos vagos, dificultando o diagnóstico precoce e preciso (14). O diagnóstico depende principalmente do julgamento clínico e geralmente acontece quando já existe dano a algum órgão (7). Os métodos de diagnóstico utilizados consideram a avaliação de alterações imunológicas, como anticorpo antinuclear (ANA), anti-DNA, complemento baixo e anticorpos antifosfolípidos. Além disso, deve ser avaliado o envolvimento dos diversos sistemas orgânicos e recomenda-se que a avaliação seja feita de forma cautelosa e individualizada, por meio de análise crítica e considerando a experiência do médico (7).

Um dos instrumentos comumente empregados na avaliação da atividade do LES é o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure* (SLEDAI) e suas quatro versões: SLEDAI, SELENA-SLEDAI, SLEDAI-2K, and MEX-SLEDAI. O SLEDAI é um índice global que avalia a atividade da doença nos últimos dez dias e inclui 24 itens consideram manifestações específicas em nove sistemas: neurológico, musculoesquelético, renal, mucocutâneo, geral, cardíaco, respiratório, vascular e hematológico. A pontuação máxima é 105 e a atividade da doença é classificada em: nenhuma atividade (SLEDAI=0), atividade leve (SLEDAI=1-5), atividade moderada (SLEDAI=6-10), atividade alta (SLEDAI=11-19), atividade muito alta (SLEDAI \geq 20) (15).

Atualmente, tem se destacado o uso do *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI) para a mensuração do desfecho primário de eficácia em ensaios clínicos (16). O SRI combina outros três instrumentos internacionalmente

validados: *SELENA-SLE Disease Activity Index* (SELENA-SLEDAI), *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) e *Physician Global Assessment* (PGA). O instrumento SELENA-SLEDAI permite mensurar a melhora global da doença, o BILAG avalia a piora ou melhora da doença específica em relação a um órgão e o PGA é empregado para a avaliação de itens que não foram abordados pelos outros dois índices. Um paciente é considerado respondedor quando: o índice SRI apresenta ≥ 4 pontos de redução quando comparado ao escore basal no escore SELENA-SLEDAI; não apresenta nenhum novo escore A no índice BILAG; não apresenta mais que um novo escore B de domínio do órgão no índice BILAG em comparação ao valor basal; não apresenta nenhum agravamento no PGA (isto é, aumento $< 0,3$ pontos quando comparado ao valor basal) (17).

4.2 Tratamento recomendado

De acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doença e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), essa doença é classificada em:

- L93.0 Lúpus discóide
- L93.1 Lúpus cutâneo subagudo
- M32.1 Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M32.8 Outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico)

O tratamento do LES tem como objetivo controlar, de forma rápida e persistente, a atividade da doença (avaliada pelo escore SELENA-SLEDAI) e de impedir o surgimento de fatores de risco para complicações crônicas do LES (18).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para Lúpus Eritematoso Sistêmico (18), o tratamento envolve medidas não medicamentosas e medicamentos, por um período indefinido. As medidas gerais não medicamentosas e indicadas inicialmente para o tratamento incluem:

- Aconselhamento multidisciplinar, suporte e orientação (informações sobre a doença e sua evolução, possíveis riscos e recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento), tanto para o paciente, quanto para seus familiares por meio de tratamento multidisciplinar.
- Orientação dietética e dieta balanceada para a prevenção e controle de obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), osteoporose e dislipidemia. E considerar a suplementação de vitamina D e cálcio para os pacientes.
- Prática regular de exercícios físicos para melhorar/manter o condicionamento físico dos pacientes, sendo evitado apenas nos períodos de importante atividade sistêmica da doença.
- Evitar exposição direta ou indireta ao sol e a lâmpadas fluorescentes ou halógenas. Orienta-se a utilizar regularmente protetor solar e outras formas de barreiras físicas.
- Realizar consulta odontológica periódica para preservação da saúde oral.

- Realizar avaliação preventiva ginecológica anual, com exame clínico das mamas e do colo do útero.
- Realizar vacinação anual contra o vírus da gripe e vacinação pneumocócica a cada cinco anos. Observando que em pacientes com LES e em uso de imunossuppressores, devem-se evitar vacinas com vírus vivos atenuados.
- Suspende o tabagismo.
- Realizar controle e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares (diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e obesidade).
- Receber orientações a respeito da anticoncepção e métodos contraceptivos indicados ou não e sob quais condições.
- Antes do tratamento com imunossuppressores: realizar investigação sorológica para hepatite B, hepatite C e HIV; realizar teste para tuberculose e quimioprofilaxia para pacientes com infecção latente; realizar tratamento empírico com anti-helmíntico para estrogiloidíase.

Já em relação ao tratamento medicamentoso para o LES são utilizados medicamentos de diferentes classes farmacológicas, podendo ser citados os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e os glicocorticóides (prednisona e metilprednisolona). As doses diárias variam de acordo com a extensão e gravidade de cada caso, considerando inclusive os órgãos e sistemas acometidos pela doença (19, 20).

Quando o paciente, apesar do uso de tratamento padrão, continua sem conseguir controlar adequadamente a doença, sugere-se que o LES apresenta alta atividade, o que pode ser corroborado através de avaliação clínica e de parâmetros como a identificação laboratorial de biomarcadores sorológicos (anti-DNA dupla fita positivo ou complemento reduzido, por exemplo), bem como um elevado escore SELENA-SLEDAI (18).

É importante ressaltar que apesar dos glicocorticoides serem os fármacos mais comumente utilizados no tratamento do LES, deve ser considerada a menor dose eficaz possível para o controle da atividade da doença e, assim que possível, reduzida gradualmente até a sua suspensão, devido os inúmeros efeitos colaterais associados ao uso desses medicamentos. Em relação a essa perspectiva avalia-se inclusive a associação com outros medicamentos para a redução da dose de glicocorticóides a longo prazo e conseqüentemente dos seus efeitos colaterais (20, 21).

4.2.1 Medicamentos padronizados e esquemas de administração

Atualmente, no SUS, para o tratamento do LES são padronizados diferentes medicamentos, que constituem a terapia padrão para o tratamento da doença, incluindo glicocorticoides, derivado esteroide (danazol), antimaláricos (hidroxicloroquina e cloroquina) e imunossuppressores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e metotrexato), conforme discriminado a seguir (18):

- Cloroquina comprimidos de 150 mg (2-4 mg/kg/dia, por via oral).
- Hidroxicloroquina comprimidos de 400 mg (4-6 mg/kg/dia, por via oral).
- Betametasona suspensão injetável (3 mg +3 mg)/mL e Dexametasona comprimidos de 4 mg (para lúpus neonatal e tratamento do bloqueio cardíaco fetal, dose inicial de 4 mg/dia e seguir conforme gravidade da doença).
- Metilprednisolona pó para solução injetável de 500 mg (pulsoterapia de 1.000 mg ou 15 mg/kg endovenosa ao longo de uma hora por três dias consecutivos; repetir mensalmente conforme resposta terapêutica).
- Prednisona comprimidos de 5 mg ou 20 mg (0,125-2 mg/kg/dia, por via oral, uma vez/dia ou dividida em três doses, de acordo com a manifestação a ser tratada. Se houver controle da doença, iniciar diminuição gradual da dose - não acima de 20% da dose vigente - a cada quatro semanas até 10 mg/dia e manter conforme evolução clínica. Caso haja recidiva da manifestação durante a diminuição de dose, retornar à mínima dose efetiva. Pode ser usada em associação com os outros medicamentos).
- Azatioprina comprimidos de 50 mg (dose inicial de 1 mg/kg/dia, por via oral, aumentando 0,5 mg/kg a cada quatro semanas até atingir o controle da atividade da doença. A dose máxima não deve ultrapassar 3 mg/kg/dia).
- Ciclosporina cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg e solução oral de 100 mg/mL (dose inicial de 3-4 mg/kg/dia, dividida em duas doses até a dose máxima de 6 mg/kg/dia, por via oral).
- Ciclofosfamida comprimidos de 50 mg e pó para solução injetável de 200 mg e 1.000 mg (1-3 mg/kg/dia, por via oral, uma vez/dia, ou infusão de 0,5-1,0 g/m² por via endovenosa a cada quatro semanas).
- Danazol cápsulas de 100 mg ou 200 mg (dose inicial de 100 mg, duas vezes/dia, por via oral, durante 30 dias, aumentando progressivamente até 400 mg, duas vezes/dia).
- Metotrexato comprimidos de 2,5 mg e solução injetável de 25 mg/mL (dose inicial de 10 mg/semana, por via oral ou subcutânea, podendo ser aumentada para até 25 mg/semana).
- Talidomida comprimido de 100 mg (menor dose possível (25-100 mg/dia), dividida em duas doses diárias, por pelo menos seis meses, por via oral. A dose máxima recomendada é cerca de 400 mg/dia).

O protocolo de tratamento de LES de acordo com o tipo de manifestação é apresentado no Quadro 1. Embora não haja um período estabelecido para a duração do tratamento medicamentoso, após remissão clínica da doença, recomenda-se a redução gradual das doses dos medicamentos, sob acompanhamento regular da atividade de doença. Sugere-se reduzir primeiro a dose da prednisona, seguida pela dose dos imunossupressores em intervalos mensais ao longo de aproximadamente 6-12 meses. A hidroxicloroquina deve ser utilizada de forma contínua (18).

Quadro 1. Tratamentos recomendados para as manifestações do LES conforme PCDT (18).

Protocolo de Tratamento de Manifestações do LES	
Manifestações cutâneas	<ul style="list-style-type: none">● O tratamento dependerá da extensão e da gravidade do comprometimento cutâneo.● Recomenda-se aos pacientes a não exposição ao sol devido à relação entre radiação UV-B, fotossensibilidade e outras lesões cutâneas do LES.● Lesões isoladas: uso de glicocorticoide tópico.● Lesões cutâneas subagudas: uso de antimaláricos isolados ou em combinação com terapia tópica.● Lesões cutâneas disseminadas: uso de glicocorticoide sistêmico em associação com imunossupressores.● Lesões refratárias a glicocorticoídes e antimaláricos: associação de metotrexato (10-20 mg/semana, podendo ser aumentado até 25 mg/semana) ou azatioprina ou talidomida (desde que os pacientes não apresentem risco de gravidez).● Lúpus discoide: uso de hidroxicloroquina como primeira escolha.
Manifestações articulares	<ul style="list-style-type: none">● Artrite crônica com recidivas: uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINES), antimaláricos ou glicocorticoídes.● Pacientes refratários: uso de metotrexato.
Manifestações neuropsiquiátricas	<ul style="list-style-type: none">● Complicações neuropsiquiátricas em pacientes com LES incluem manifestações focais ou difusas, agudas ou crônicas e as mais graves são convulsões, psicose, mielite transversa, doença cerebrovascular e distúrbios do movimento.● Terapia de controle específico para cada manifestação (por exemplo, anticonvulsivante para convulsões e antipsicóticos para psicose), glicocorticoide sistêmico em doses imunossupressoras e ciclofosfamida.
Manifestações renais	<ul style="list-style-type: none">● O tratamento geralmente envolve medidas não farmacológicas associadas ao uso de glicocorticoídes e outros imunossupressores.● Pacientes com contraindicação ou refratários ao tratamento com ciclofosfamida ainda são um desafio.

<p>Manifestações hematológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes com LES podem desenvolver complicações hematológicas graves, como anemia hemolítica autoimune ou plaquetopenia. ● O tratamento de escolha para anemia hemolítica tem sido glicocorticóides em doses que dependem da gravidade da apresentação. ● Nos casos graves pode ser usada pulsoterapia com metilprednisolona. ● Pacientes refratários aos glicocorticóides ou corticodependentes, podem-se usar imunossuppressores, como azatioprina e ciclosporina. ● Plaquetopenia: glicocorticóides em doses que dependem da intensidade e da presença de fenômenos hemorrágicos. ● Plaquetopenia refratária ao uso de glicocorticóides ou corticodependentes pode-se usar danazol.
<p>Manifestações cardiopulmonares</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Pericardite ou pleurite: uso de AINES (desde que não apresentem acometimento renal) ou glicocorticóides em dose moderada e imunossuppressores como azatioprina. ● Miocardite: uso de glicocorticóides em dose alta, por via oral ou em pulsoterapia na fase inicial. ● Pacientes com miocardite refratária: uso imunossuppressores como azatioprina ou ciclofosfamida. ● Pneumonite lúpica aguda e hemorragia pulmonar são manifestações graves e incomuns: uso de pulsoterapia com glicocorticóides isolado ou em combinação com ciclofosfamida, plasmaférese ou azatioprina ● Doença pulmonar intersticial e síndrome dos pulmões encolhidos: uso de glicocorticóides associados ou não a imunossuppressores.

Fonte: Adaptado de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Lúpus Eritematoso Sistêmico do Ministério da Saúde (18).

4.3 Recomendações anteriores da Conitec

O belimumabe (Benlysta®) foi avaliado no Relatório de Recomendação nº 344, de julho de 2018 (22), como parte do processo de revisão do PCDT de lúpus eritematoso sistêmico. O objetivo foi avaliar as evidências de eficácia e segurança do belimumabe para subsidiar a avaliação da Conitec quanto à sua incorporação na atualização desse PCDT.

A pergunta de pesquisa considerada foi: “O uso do belimumabe associado à terapia padrão no tratamento de pacientes com LES é eficaz e seguro, quando comparado à terapia padrão (conforme preconizado no PCDT de LES)?” Mais especificamente, os elementos que compuseram a pergunta PICOT foram a população (P) de “pacientes com LES”, a intervenção (I) “belimumabe na dose de 10mg/kg nas semanas 0, 2 e 4 e depois a cada quatro semanas + terapia padrão”, o comparador (C) “terapia padrão”, o desfecho (O) “melhora no *Systemic Lupus Erythematosus Response Index (SRI)*” e os tipos de estudo “metanálises de ensaios clínicos randomizados.” As bases de dados pesquisadas foram *Cochrane Library, Embase e Medline/PUBMED*, com buscas realizadas em 22/03/2017 (22).

Foram selecionadas três revisões sistemáticas com metanálise (23, 24, 25), as quais avaliaram basicamente os mesmos ensaios clínicos: três estudos de fase III e um estudo de fase II que investigaram o belimumabe como terapia adjunta ao tratamento padrão de pacientes com LES ativo, sem nefrite lúpica ativa grave ou envolvimento neurológico (22).

De acordo com dados relativos às avaliações realizadas na semana 52 de tratamento, houve superioridade do belimumabe quando comparado ao placebo como tratamento adjunto à terapia padrão, no que se refere ao controle da atividade de doença em pacientes com LES ativo: OR = 1,31, IC de 95%: 1,15 a 1,49 (23); OR = 1,63, IC de 95%: 1,27 a 2,09 (24); OR = 1,49 IC de 95%: 1,26 a 1,77 (25). Por outro lado, o único ensaio que avaliou a eficácia na semana 76 de tratamento demonstrou ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos (OR = 1,31; IC de 95%: 0,919 a 1,856) (26), evidenciando preocupações quanto à perda do efeito do tratamento ao longo do tempo (22).

Em relação aos efeitos adversos, foi destacada a ocorrência de artralgias, infecções do trato respiratório superior, cefaleia, fadiga e náuseas. O perfil de segurança mostrou-se semelhante entre os grupos avaliados em todos os estudos. Contudo, foi destacada a necessidade de estudos com maior tempo de seguimento dos participantes para a avaliação da segurança a longo prazo, bem como o impacto em desfechos como o acúmulo de danos e sobrevida (22).

Ademais, ponderou-se que, uma vez que o medicamento é uma opção de custo elevado, poderia ser recomendado para pacientes com doença ativa (escore SLEDAI > 6), mesmo com uso de antimalárico associado com baixas doses de corticoide e falha a pelo menos dois imunossupressores utilizados em doses adequadas por pelo menos três a seis meses (22).

A análise de impacto orçamentário foi a única abordagem conduzida neste Relatório na perspectiva econômica. Para sua execução, assumiu-se que 2018 seria o primeiro ano de incorporação do belimumabe e o cálculo considerou os primeiros cinco anos após incorporação. A partir dos pressupostos e parâmetros de cálculo detalhados no Relatório, a estimativa de impacto orçamentário da incorporação do belimumabe para os anos de 2018 a 2022 foi de R\$ 124.053.662,63 no primeiro ano e de R\$ 697.183.992,46 ao longo dos cinco primeiros anos pós-incorporação (22).

Com base nos estudos identificados e analisados, concluiu-se que há evidência fraca para sugerir a incorporação do belimumabe como terapia adjunta no tratamento de pacientes adultos com LES (sem nefrite lúpica ativa grave ou manifestações envolvendo sistema nervoso central) que não responderam à terapia padrão prevista no PCDT. Além disso, reforçaram que questões de custo-efetividade deveriam ser consideradas na decisão de incorporação (22).

Por fim, o Plenário da Conitec, em sua 63ª Reunião Ordinária, no dia 31 de janeiro de 2018, deliberou por unanimidade em manter a sua recomendação preliminar de não incorporação do belimumabe no SUS para o tratamento de LES. A decisão foi publicada pela Portaria nº 19, Diário Oficial da União nº 123, seção 1, página 97, em 10 de julho de 2018 (22).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O belimumabe (nome comercial Benlysta®) é um anticorpo monoclonal IgG1λ totalmente humano que tem o potencial de inibir a atividade biológica do estimulador de linfócito-B (BLyS), componente importante para a sobrevivência e estímulo à diferenciação de células de linfócitos B para plasmócitos produtores de anticorpos (2). Sabe-se que pacientes com LES tendem a apresentar níveis mais altos de BLyS, o que contribui para a produção de autoanticorpos, uma das características da doença (27). Desta forma, a administração do belimumabe para pacientes com LES pode resultar na diminuição dos efeitos biológicos e funcionais do BLyS (2). A Figura 2 apresenta o mecanismo de ação do medicamento.

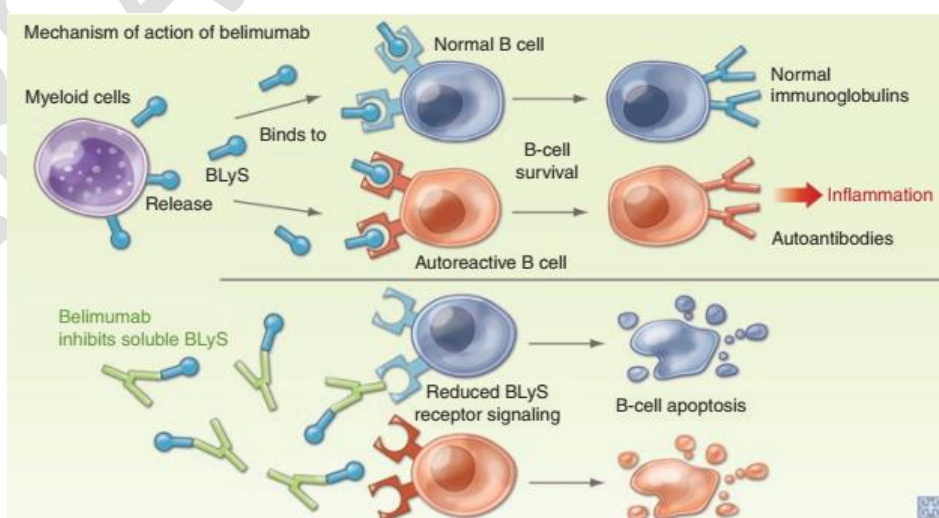


Figura 2. Mecanismo de ação do belimumabe.

Fonte: Dennis (2012) (13).

O Quadro 2 apresenta a descrição técnica do belimumabe. No Brasil, a sua aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ocorreu em 2012 (28).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento biológico; classe terapêutica imunossupressor
Princípio ativo	Belimumabe
Nome comercial	Benlysta®
Apresentação	Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa. Embalagem com 1 frasco-ampola com 400 mg de belimumabe (80 mg/mL após a reconstituição)
Detentor do registro	GlaxoSmithKline Brazil Ltda (CNPJ 33.247.743/0001-10)
Fabricante	Glaxo Operations UK Ltd (Harmine Road, Barnard Castle, County Durham, Reino Unido). Registrado e Importado por GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo – terapia adjuvante em pacientes a partir de cinco anos de idade que apresentam alto grau de atividade da doença e que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossupressores. Nefrite lúpica ativa – tratamento de pacientes adultos que estejam em uso de tratamento padrão. Registro: 101070295 (Validade: 11/2027).
Indicação proposta	Pacientes acima de 18 anos com lúpus eritematoso sistêmico ativo e alto grau de atividade da doença apesar do uso da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada de Benlysta® (belimumabe) para pacientes adultos com LES é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, após, em intervalos de 4 semanas. Para crianças a partir de cinco anos, o regime posológico é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, após, em intervalos de quatro semanas. Em ambas as situações deve ser considerada a descontinuação quando não houver melhora no controle da doença após seis meses de tratamento. O medicamento deve ser administrado por infusão intravenosa e deve ser reconstituído e diluído antes da administração. A administração deve ser realizada por um profissional de saúde preparado para tratar reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.
Patente	Não há.

Fonte: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Benlysta. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BENLYSTA> Acesso em 03 de outubro de 2022.

Contraindicações: Pacientes que apresentem anafilaxia em decorrência de seu uso.

Cuidados e Precauções: Uso concomitante com outras terapias biológicas - não se recomenda o uso do belimumabe em combinação com outra terapia biológica. **Reações à infusão e hipersensibilidade** – há a possibilidade de 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. Os pacientes devem ser monitorados durante e por um período de tempo apropriado após a administração de Benlysta®. 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. 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. **Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)** - Casos de LMP, inclusive fatais, e que resultaram em déficits neurológicos têm sido relatados em pacientes com LES que receberam farmacoterapia imunossupressora, incluindo belimumabe. 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. No entanto, em estudos clínicos não foi observada 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 ao belimumabe porque a segurança clínica não foi estabelecida. Devido a seu mecanismo de ação, o belimumabe pode interferir na resposta às imunizações. **Mortalidade** - Houve mais relatos de óbitos com o belimumabe do que com placebo durante o período controlado dos estudos clínicos. Não houve predominância isolada de causa das mortes, as quais foram relacionadas a motivos como infecção, doença cardiovascular e suicídio. **Raça** - Em estudos clínicos, as taxas de resposta do desfecho primário foram inferiores nos indivíduos negros do grupo belimumabe, quando comparados aos do grupo placebo, devendo 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 belimumabe. Os pacientes que recebem belimumabe devem ser instruídos a entrar em contato com seu profissional de saúde nos casos de depressão, pensamentos suicidas ou outras alterações de humor. **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas** - Não foram realizados estudos para investigar o efeito de belimumabe sobre a capacidade de dirigir ou de operar máquinas e não há previsão de efeitos prejudiciais sobre essas atividades considerando-se a farmacologia do belimumabe. **Fertilidade** - Não existem dados sobre os efeitos de belimumabe na fertilidade humana. **Gravidez** - Os dados sobre o uso de belimumabe em gestantes são limitados (categoria B de risco na gravidez). Os anticorpos da imunoglobulina G (IgG), inclusive o belimumabe, podem atravessar a placenta. Portanto, deve-se utilizar o belimumabe durante a gravidez se o possível benefício justificar o risco potencial para o feto. **Lactação** - A segurança do belimumabe para uso durante a lactação ainda não foi estabelecida e não há dados referentes à excreção do medicamento no leite humano nem à absorção sistêmica após a ingestão. 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 do medicamento quanto da condição materna subjacente para o lactente. O belimumabe não deve ser usado por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica (29).

Eventos adversos: 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 (29).

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas ³
Frasco-ampola com 400 mg de belimumabe (pó para solução de uso intravenoso)	R\$ 1.105,34	R\$ 2.252,88	R\$ 2.031,64

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Consulta em 11/10/2022;

³ Média ponderada das compras administrativas de secretarias de saúde realizadas nos últimos 18 meses por Secretarias de Saúde e demais instituições públicas. Consulta em 11/10/2022.

5.2 Custo do tratamento

O Quadro 4 apresenta a estimativa de custo unitário e anual da intervenção proposta e suas apresentações em comparação neste Relatório:

Quadro 4. Estimativas de doses e custos de aquisição apresentados pelo demandante, após revisão dos pareceristas.

Medicamento	Dose	Custo por dose	Doses por ano	Custo anual
Belimumabe (ano 1)*	10 mg/Kg**	R\$ 1.801,98	14	R\$25.227,73
Belimumabe	10 mg/Kg**	R\$ 1.801,98	13	R\$23.425,75
Corticosteroide	10,61 mg	R\$ 0,11	260	R\$ 28,62
Antimaláricos	400 mg	R\$ 1,01	276	R\$ 278,88
Imunossupressores	2,5 mg/Kg**	R\$ 1,27	89	R\$ 112,87

*Considera a dose adicional de ataque no primeiro ano de tratamento

**Considera o peso médio de 65,21 Kg

Fonte: Elaboração própria a partir de revisão dos dados do dossiê do demandante.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste Relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela GlaxoSmithKline Brasil Ltda. sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do da Benlysta® (belimumabe) por via intravenosa (IV) no tratamento adjuvante de pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com LES e alto grau de atividade da doença apesar da terapia padrão, que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

A pergunta de pesquisa estruturada no acrônimo PICOT proposta originalmente pelo demandante encontra-se descrita no Quadro 5. A intervenção de interesse foi o belimumabe por via IV no tratamento adjuvante à terapia padrão para 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 em comparação a Terapia padrão.

Foram consideradas terapias padrão do LES somente tecnologias disponíveis no SUS: cloroquina, hidroxiclороquina, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida.

Quadro 5. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipos de estudos) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico ativo e que estejam em uso de terapia padrão
Intervenção (tecnologia)	Benlysta® (belimumabe) por via intravenosa (IV) no tratamento adjuvante à terapia padrão
Comparador	Terapia padrão
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	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.
Tipos de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais

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?

De acordo com o demandante, as buscas por evidências foram realizadas até março de 2022 compreendendo as seguintes bases: 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. Além disso, buscas complementares foram conduzidas no Google® e nas referências bibliográficas e *abstracts* de publicações. As estratégias foram estruturadas adequadamente levando-se em consideração o vocabulário controlado e palavras-chave relacionados à

doença (LES) e intervenção de estudo (belimumabe), sem restringir os comparadores (a verificação dos comparadores de interesse se deu no processo de seleção dos estudos) e não foram impostos limites de idioma ou ano. No entanto, filtros não validados de tipos de estudos foram empregados na busca.

Os critérios de inclusão informados pelo demandante foram: 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. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: 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. O demandante não informou se iriam incluir ECR de fase IV, mas esses estudos foram incluídos na busca. Além disso, o tipo de estudos observacionais a serem incluídos não foram especificados.

Os desfechos de interesse do demandante incluíram: taxa de resposta; atividade de doença, dano ao órgão, sintoma de fadiga, tempo até a primeira flare; redução de corticoide; qualidade de vida e segurança. Os desfechos de interesse não foram definidos claramente pelo demandante.

A seleção dos estudos pelo demandante foi conduzida por dois revisores, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso. Ao final, foram incluídas quatro revisões sistemáticas com meta-análise, sendo uma meta-análise em rede, cinco ensaios clínicos randomizados e 13 estudos observacionais de natureza não especificada. Cada uma dessas revisões e ensaios clínicos randomizados foram descritas individualmente, com detalhamento do objetivo, do desenho e dos principais resultados. A síntese da evidência foi realizada de forma qualitativa (descritiva) e por tipo de estudo.

A avaliação crítica da qualidade dos estudos primários foi realizada de acordo com o delineamento do estudo. O demandante utilizou a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) para avaliar a qualidade dos ensaios clínicos randomizados. Para a avaliação de estudos de coorte foi utilizada a ferramenta *Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal tools* para estudos de coorte, e para avaliação de revisões sistemáticas utilizou-se a ferramenta *A Measurement Tool to Assess Reviews (AMSTAR-2)*. A avaliação da qualidade geral da evidência por tipo de desfecho foi realizada a partir do sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, sem apresentar o julgamento de cada fator avaliado nem a magnitude dos desfechos.

6.2 Avaliação crítica da demanda

A pergunta de pesquisa estruturada no acrônimo PICOT do demandante foi refinada pelos pareceristas para melhor orientar a avaliação crítica da demanda (Quadro 6).

VERSÃO PRELIMINAR

Quadro 6. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipos de estudos) elaborada pelo demandante e refinada pelos pareceristas.

População	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico ativo e que estejam em uso de terapia padrão
Intervenção (tecnologia)	Belimumabe por via intravenosa (10 mg/kg/dose) no tratamento adjuvante à terapia padrão
Comparador	Placebo concomitante com a terapia padrão ou somente terapia padrão
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<p>Eficácia</p> <p><i>Desfecho Primário</i></p> <p>Taxa de resposta por SRI</p> <p><i>Desfechos secundários</i></p> <p>Atividade de doença por escore SELENA-SLEDAI</p> <p>Redução da dose de prednisona</p> <p>Frequências e tempo até a primeira recidiva (SFI)</p> <p>Dano ao órgão (SDI)</p> <p><i>Desfechos centrados no paciente</i></p> <p>Qualidade de vida relacionada à saúde</p> <p>Sintoma de fadiga</p> <p>Segurança</p> <p><i>Desfecho Primário</i></p> <p>Eventos adversos (EA) sérios</p> <p>Mortalidade</p> <p><i>Desfechos secundários</i></p> <p>EA gerais</p> <p>Descontinuação devido a EA</p>
Tipo de estudos	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos prospectivos ou retrospectivos

Pergunta de pesquisa: Belimumabe na forma intravenosa (10 mg/kg/dose) é eficaz e seguro, quando comparado a placebo, no tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico ativo e que estejam em uso de terapia padrão?

População

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos) com lúpus eritematoso sistêmico ativo e que estejam em uso de terapia padrão.

Intervenção

A intervenção de interesse trata-se do belimumabe na forma intravenosa (IV). Embora não tenha sido estabelecido a dosagem do belimumabe IV pelo demandante, os pareceristas estabeleceram como critério de inclusão, estudos com belimumabe IV somente na dose de 10 mg/kg por ser a dosagem recomendada e aprovada na ANVISA.

O belimumabe encontra-se disponível na forma subcutânea (SC), no entanto, foram excluídos estudos com belimumabe SC, tendo em vista o escopo do presente Relatório.

Comparador

Em relação ao comparador, a definição do demandante não estava clara suficientemente. Foi estabelecido como comparador “terapia padrão”. No entanto, foram incluídos estudos que comparam belimumabe mais terapia padrão versus placebo mais terapia padrão. Assim, os pareceristas estabeleceram como comparador terapias padrão disponíveis no SUS e/ou placebo. As terapias padrão disponíveis no SUS são: cloroquina, hidroxicloroquina, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida.

Desfechos

Para definição dos desfechos, os pareceristas consideraram os desfechos propostos pelo demandante e as recomendações do PCDT (18), *The European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) (30) e *The American College of Rheumatology* (ACR) (31), além da literatura (32, 33), para estabelecer os benefícios e danos da tecnologia com a priorização dos seguintes desfechos:

Eficácia

Desfecho Primário

- Taxa de resposta por SRI em 52 semanas

Proporção de pacientes com uma redução de pelo menos 4 pontos na pontuação do *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment–Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SELENA-SLEDAI), nenhum novo escore de domínio de órgão *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) A, não mais que um novo escore de domínio de órgão BILAG B e sem piora no escore da avaliação global do médico ou *Physician’s Global Assessment* (PGA) (aumento <0,3) na semana 52 em comparação com a linha de base).

Desfechos secundários

- Atividade de doença: Redução ≥ 4 pontos no SELENA-SLEDAI em 52 semanas
Proporção de pacientes com pelo menos 4 pontos de redução da linha de base na pontuação SELENA-SLEDAI em 52 semanas).
- Redução da dose de corticoide entre as semanas 40 a 52
Proporção de pacientes com redução média de prednisona em $\geq 25\%$ em relação a linha de base e para ≤ 7.5 mg/dia entre pacientes com dose basal de prednisona $>7,5$ mg/dia.
- Recidivas graves
Proporção de pacientes com recidivas graves de acordo com o *Systemic Lupus Erythematosus Flare Index (SFI)*.
- Tempo até a primeira recidiva de acordo com o *SLE Flare Index (SFI)*
- Dano ao órgão
Diferença entre a linha de base nas pontuações do Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI).

Desfechos centrados no paciente

- Qualidade de vida relacionada à saúde
Melhora na pontuação dos componentes físico e mental do SF-36 entre a linha de base e 52 semanas.
- Sintoma de fadiga
Melhora na pontuação Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) em 52 semanas.

Segurança

Desfecho primário

- Eventos adversos sérios
Proporção de pacientes que experienciaram ao menos um evento adverso sério.
- Mortalidade geral
Proporção de mortes de pacientes no estudo.

Desfechos secundários

- Eventos adversos
Proporção de pacientes que experienciaram ao menos um evento adverso.
- Descontinuação devido aos eventos adversos
Proporção de pacientes que descontinuaram o estudo devido aos eventos adversos

VERSÃO PRELIMINAR

Tipos de estudos

Foram priorizadas revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou quase randomizados fase III e IV. Na ausência destes, seriam priorizados estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos com grupo controle em uso de terapia padrão. Foram excluídos outros tipos de desenhos de estudo como revisões narrativas, ECR de fases I e II, estudos pré-clínicos, análises combinadas (*pooled analysis*) que não realizaram revisão sistemáticas, análises *post-hoc* ou exploratórias, análises de subgrupo, estudos de extensão de ECR; e outros formatos de publicações como resumos de congresso, comentários e editoriais.

Metodologia

A metodologia da síntese da evidência clínica adotada pelos pareceristas, incluindo as etapas de seleção, extração, risco de viés, viés de publicação, avaliação da qualidade da evidência e síntese da evidência (análises estatísticas) encontram-se disponíveis nos Apêndices 1 até 10.

Com o objetivo de verificar se algum potencial estudo elegível não foi identificado pelo demandante, uma nova busca foi conduzida pelos pareceristas. As fontes de evidência escolhidas, as estratégias de busca estruturadas por base e o detalhamento do processo de seleção encontram-se disponíveis no Apêndice 1 e 2. Resumidamente, a busca na literatura foi realizada pelos pareceristas no dia 22 de setembro de 2022, resultando na identificação de cinco ECRs elegíveis (26, 34-37) e exclusão de 40 estudos que não atenderam aos critérios de elegibilidade (38-77). Todos os ECRs haviam sido identificados previamente pelo demandante. Os motivos de exclusão de forma global e especificamente em relação aos estudos incluídos pelo demandante foram detalhados nos Apêndices 3 e 4, respectivamente.

6.3 Evidência clínica

As evidências clínicas sobre eficácia e segurança do belimumabe IV 10 mg/kg/dose em comparação com placebo com terapia padrão para tratamento de pacientes adultos com LES foram provenientes de cinco ECRs com o total de 6.347 pacientes randomizados (26, 34-37).

As principais características dos cinco ECRs foram apresentadas no Quadro 7 e Apêndice 9. Todos os ECR incluídos que avaliaram o belimumabe IV 10 mg/kg tiveram como grupo comparador o placebo. Todos os ECRs incluíram participantes adultos (≥ 18 anos) com LES ativo e em uso de terapia padrão estável, incluindo corticosteroides, antimaláricos, inflamatórios não-esteroidal, antimaláricos e outros agentes imunossupressor ou imunomodulador. Quatro ECRs eram de fase III e um de fase IV (36), todos duplo-cegos e multicêntricos, sendo que três estudos incluíram centros de investigação no Brasil (34, 36, 37) (Quadro 7). No total, quatro ECRs tiveram duração de 52 semanas (34, 35-37) e um ECR (26), 76 semanas. Todos os estudos foram patrocinados pela GlaxoSmithKline (Apêndice 9).

Quadro 7. Características dos cinco ensaios clínicos randomizados incluídos na síntese da evidência clínica.

Autor, ano	Nome e número de registro	Desenho de estudo	Duração (semanas)	População de estudo	Tecnologias avaliadas (n*)	Comparador (n*)	Desfechos principais de interesse
Navarra, 2011 (34)	BLISS-52 (NCT00424476)	ECR fase III, placebo-controlado, duplo-cego, multicêntrico	52	Pacientes adultos com LES ativo	Belimumabe IV 10 mg/kg/dose + Terapia padrão (n= 290) Belimumabe IV 1mg/kg/dose +Terapia padrão (n=289)	Placebo IV + Terapia padrão (n= 288)	Resposta clínica (SRI), atividade da doença (SELENA–SLEDAI redução de ≥ 4 pontos), redução de dose de corticosteroides, recidivas (frequência e tempo), qualidade de vida (SF-36 componente físico); EAs; EAs sérios; Descontinuações devido aos EAs e mortalidade
Furie, 2011 (26)	BLISS-76 (NCT00410384)	ECR fase III, placebo-controlado, duplo-cego, multicêntrico	76	Pacientes adultos com LES ativo	Belimumabe IV 10 mg/kg/dose + Terapia padrão (n= 273) Belimumabe IV 1mg/kg/dose +Terapia padrão (n=271)	Placebo IV + Terapia padrão (n= 275)	Resposta clínica (SRI), atividade da doença (SELENA–SLEDAI redução de ≥ 4 pontos), redução de dose de corticosteroides, recidivas (frequência e tempo), qualidade de vida (SF-36 componente físico); EAs; EAs sérios; Descontinuações devido aos EAs e mortalidade
Zhang, 2018 (35)	BEL113750 (NCT01345253)	ECR fase III/IV, placebo-controlado, duplo-cego, multicêntrico	52	Pacientes adultos com LES ativo	Belimumabe IV 10 mg/kg/dose + Terapia padrão (n= 471)	Placebo IV + Terapia padrão (n= 236)	Resposta clínica (SRI), atividade da doença (SELENA–SLEDAI redução de ≥ 4 pontos), redução de dose de corticosteroides, recidivas (frequência e tempo); EAs; EAs

							sérios; Descontinuações devido aos EAs e mortalidade
Sheik, 2021 (36)	BASE (NCT01705977)	ECR fase IV, placebo-controlado, duplo-cego, multicêntrico	52	Pacientes adultos com LES ativo	Belimumabe IV 10 mg/kg/dose + Terapia padrão (n= 2009)	Placebo IV + Terapia padrão (n= 2009)	Redução de dose de corticosteroides, dano ao órgão (SDI); EAs sérios; Descontinuações devido aos EAs e mortalidade
Ginzle, 2021 (37)	EMBRACE (NCT01632241)	ECR fase III/IV, placebo-controlado, duplo-cego, multicêntrico	52	Pacientes adultos com LES ativo	Belimumabe IV 10 mg/kg/dose + Terapia padrão (n= 331)	Placebo IV + Terapia padrão (n= 165)	Resposta clínica (SRI), redução de dose de corticosteroides, recidivas (frequência e tempo); EAs; EAs sérios; Descontinuações devido aos EAs e mortalidade

*Número total de pacientes randomizados; ECR: ensaio clínico randomizado; LES: lúpus eritematoso sistêmico; IV: intravenoso; SRI; SELENA-SLEDAI: SDI: EAs: eventos adversos.

VERSÃO PRELIMINAR

As principais características da população incluída nos ECRs foram sumarizadas na Tabela 1. No total, 3.314 (mediana=299) e 2.939 (mediana=275) pacientes com LES foram analisados na linha de base no braço do belimumabe e placebo, respectivamente. As medianas de idade na linha de bases dos participantes nos braços do belimumabe e placebo foram de 38,6 anos (amplitude ou mínimo-máximo - min-máx. = 32,3 – 40,5) e 39,3 (min-máx.: 31,7 – 40,8). As medianas de proporção de mulheres no braço do belimumabe e placebo, respectivamente, foram de 94,9% (min-máx.: 92,3-97%) e 92,9% (min-máx.: 91,6 – 96,6). Três estudos (26, 34, 36) incluíram participantes com uma maior diversidade étnica, incluindo brancos, indígenas americanos, negros e asiáticos e hispânicos/latinos. Enquanto, os ECRs de Zhang et al. (35) e Ginzler et al. (37) incluíram somente etnias específicas, respectivamente, participantes asiáticos e negros. Para ambos os braços de comparação, a duração média da doença foi de cerca de seis anos, havendo predominância de pontuações do SELENA-SLEDAI ≥ 10 , exceto no estudo de Sheik et al (36).

Tabela 1. Principais características dos pacientes na linha de base dos ensaios clínicos randomizados incluídos na síntese da evidência.

	Navarra, 2011 (34) (BLISS-52)		Furie, 2011 (26) (BLISS-76)		Zhang, 2018 (35)		Sheik, 2021 (36) (BASE)		Ginzler, 2021 (37) (EMBRACE)	
	Belimumabe IV 10mg/kg (n=290)	Placebo IV (n=287)	Belimumabe IV 10mg/kg (n=273)	Placebo IV (n=275)	Belimumabe IV 10mg/kg (n=451)	Placebo IV (n=226)	Belimumabe IV 10mg/kg (n=2001)	Placebo IV (n=2002)	Belimumabe IV 10mg/kg (n=299)	Placebo IV (n=149)
Idade, em anos, média (DP)	35,4 (10,8)	36,2 (11,8)	40,5 (11,1)	40,0 (11,9)	32,3 (9,6)	31,7 (9,2)	40,4 (12,7)	40,8 (12,7)	38,6 (11,1)	39,3 (12,2)
Mulheres, n (%)	280 (97)	270 (94)	259 (94,9)	252 (91,6)	419 (92,9)	210 (92,9)	1848 (92,3)	1853 (92,6)	290 (97,0)	144 (96,6)
Origem étnica, n (%)										
Branco	71 (24)	82 (29)	189 (69)	188 (68)	--	--	1096 (55)	1090 (54)	--	--
Índigenas americanos	92 (32)	89 (31)	34 (13)	36 (13)	--	--	228 (11)	257 (13)	--	--
Negros americanos ou afrodescendentes	11 (4)	11 (4)	39 (14)	39 (14)	--	--	175 (9)	155 (8)	299 (100)	299 (149)
Asiático	116 (40)	105 (37)	11 (4)	11 (4)	451 (100)	226 (100)	492 (25)	483 (24)	--	--
Hispanico ou latino	136 (47)	143 (47)	56 (21)	55 (20)	--	--	--	--	--	--
Outros	--	--	--	--	--	--	5 (0,3)	2 (0,1)	--	--
Dados ausentes	--	--	--	--	--	--	14 (0,7)	6 (0,3)	--	--
Duração da doença, em anos, média (DP)	5,0 (5,1)	5,9 (6,2)	7,2 (7,5)	7,4 (6,7)	6,1 (5,0)	5,9 (5,2)	5,8 (6,7)	6,1 (6,9)	7,3 (7,08)	6,9 (7,4)
SELENA-SLEDAI ≥10, n (%)	160 (55,0)	158 (55,0)	136 (49,8)	140 (50,9)	233 (51,7)	124 (54,9)	638 (31,9)	633 (31,6)	153 (51,2)	90 (60,4)

IV: intravenoso

Risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés detalhada com as justificativas do julgamento encontra-se no Apêndice 10. A maioria dos domínios avaliados do ROB2 foram considerados de baixo risco de viés, exceto o domínio D3 relacionado ao risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos (Figura 3). Em todos os ECRs houve uma perda de seguimento significativa em ambos os braços do belimumabe e placebo. Para todos os desfechos analisados dos cinco ECRs foram avaliados como alto risco de viés para este domínio, afetando diretamente a avaliação global do risco de viés (Figura 4). Assim, a avaliação global do risco de viés dos cinco ECRs incluídos foi julgada como de alto risco de viés.

Autor, ano	Risco de viés					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Navarra, 2011	+	+	X	+	+	X
Furie, 2011	+	+	X	+	+	X
Zhang, 2018	+	+	X	+	+	X
Sheik, 2021	+	+	X	+	+	X
Ginzler, 2021	-	+	X	+	+	X

D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização
 D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas
 D3: Risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos
 D4: Risco de viés na mensuração dos desfechos
 D5: Risco de viés na seleção dos desfechos reportados

Julgamento
 X Alto
 - Algumas preocupações
 + Baixo

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos individuais.

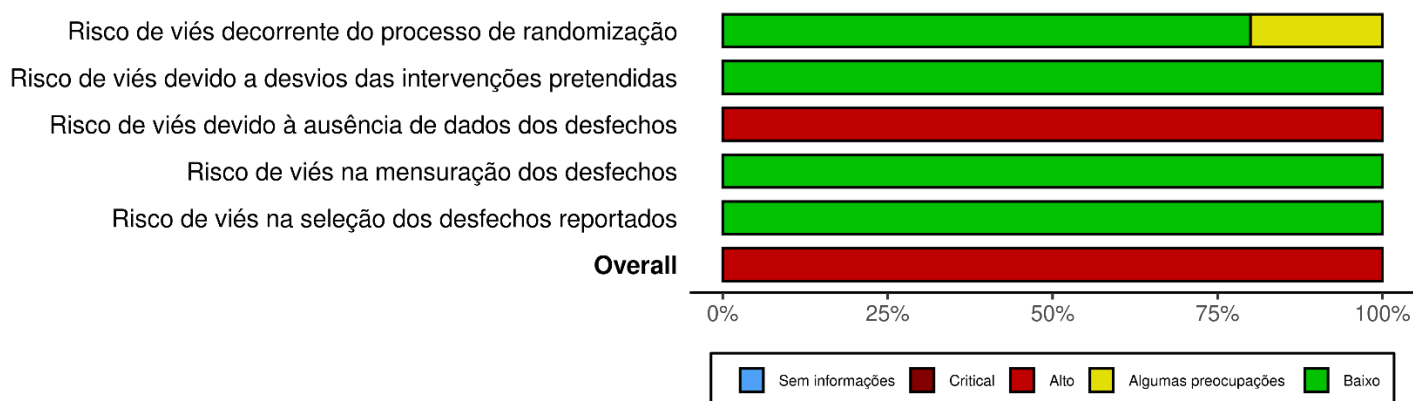


Figura 4. Sumário global da avaliação do risco de viés dos cinco ensaios clínicos randomizados incluídos.

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os efeitos desejáveis da tecnologia incluíram desfechos relevantes de eficácia e centrados nos pacientes: taxa de resposta SRI em 52 semanas, melhora (redução de pelo menos 4 pontos) na pontuação SLENA-SLEDAI em 52 semanas, redução de prednisona entre as semanas 40 e 52, recidivas graves, tempo até a primeira recidiva, dano ao órgão, qualidade de vida e fadiga. Os resultados foram reportados por tipo de desfecho.

Desfecho primário de eficácia

Taxa de resposta SRI em 52 semanas

Baseado nos dados de quatro ECRs (2.329 pacientes), a taxa de resposta de acordo com os critérios SRI foi significativamente maior no grupo belimumabe do que no grupo placebo em 52 semanas, não apresentando heterogeneidade estatística significativa [Risco relativo (RR) = 1,31; intervalo de confiança (IC de 95%): 1,18 a 1,44; $p > 0,01$; $I^2 = 0\%$] (Figura 5). A diferença absoluta do risco foi 12% (IC de 95%: 7% a 17%) melhor no grupo belimumabe com 671 (49%) de 1.365 pacientes em comparação a 366 (38%) de 964 no grupo placebo com resposta segundo SRI. O número necessário para causar benefício (NNTB) foi de 9 (IC de 95%: 6 a 15).

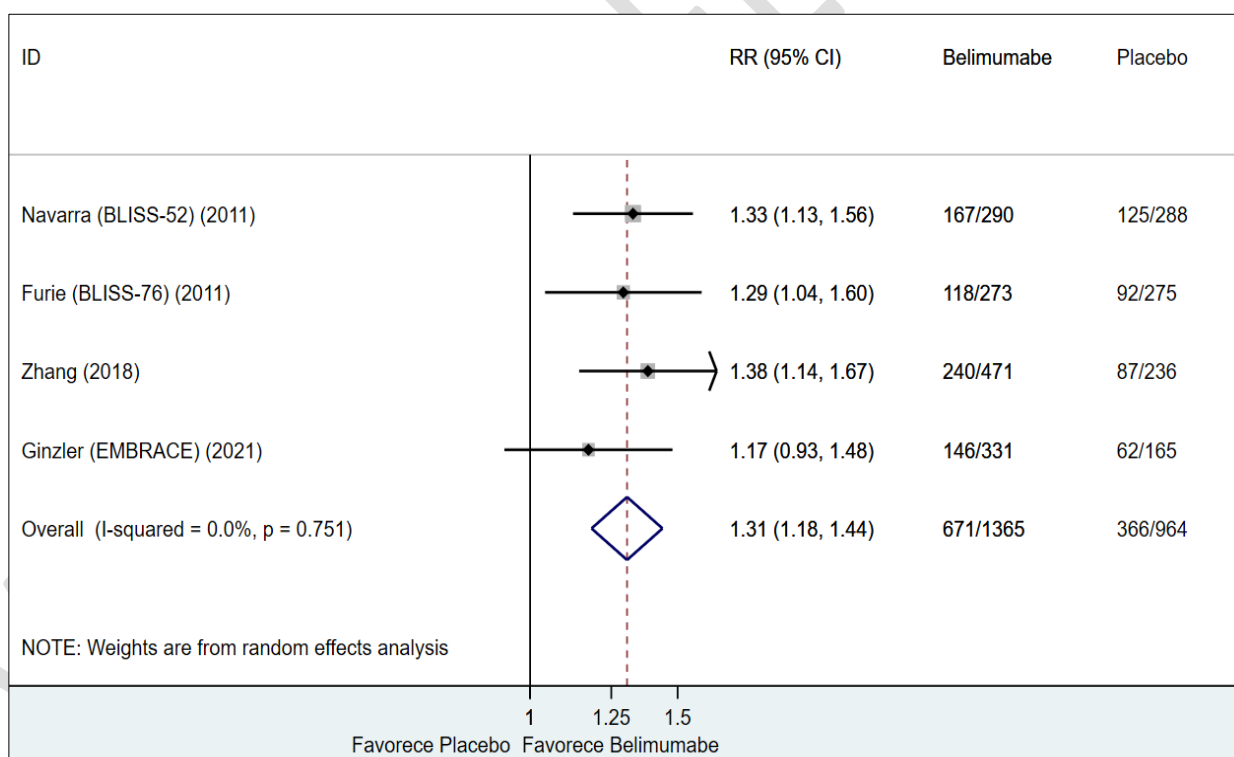


Figura 5. Efeito relativo sumário para o desfecho taxa de resposta SRI em 52 semanas.

Desfechos secundários de eficácia

Melhora (redução de pelo menos 4 pontos) na pontuação SLENA-SLEDAI em 52 semanas

Meta-análise de três estudos (1.833 participantes) mostraram que mais pacientes do grupo belimumabe apresentaram uma melhora (pelo menos uma redução de 4 pontos) na pontuação SLENA-SLEDAI em 52 semanas comparado àqueles que receberam placebo, sendo essa diferença estatisticamente significativa (RR = 1,31, IC de 95%: 1,18 a 1,45; $p > 0,01$; $I^2 = 0\%$) (Figura 6). A diferença absoluta do RR foi 12% (IC de 95%: 7% a 18%) melhor no grupo belimumabe com 545 de 1.034 pacientes versus 321 de 799 no grupo placebo com resposta segundo SLENA-SLEDAI. O NNTB foi de 9 (IC de 95%: 6 a 14).

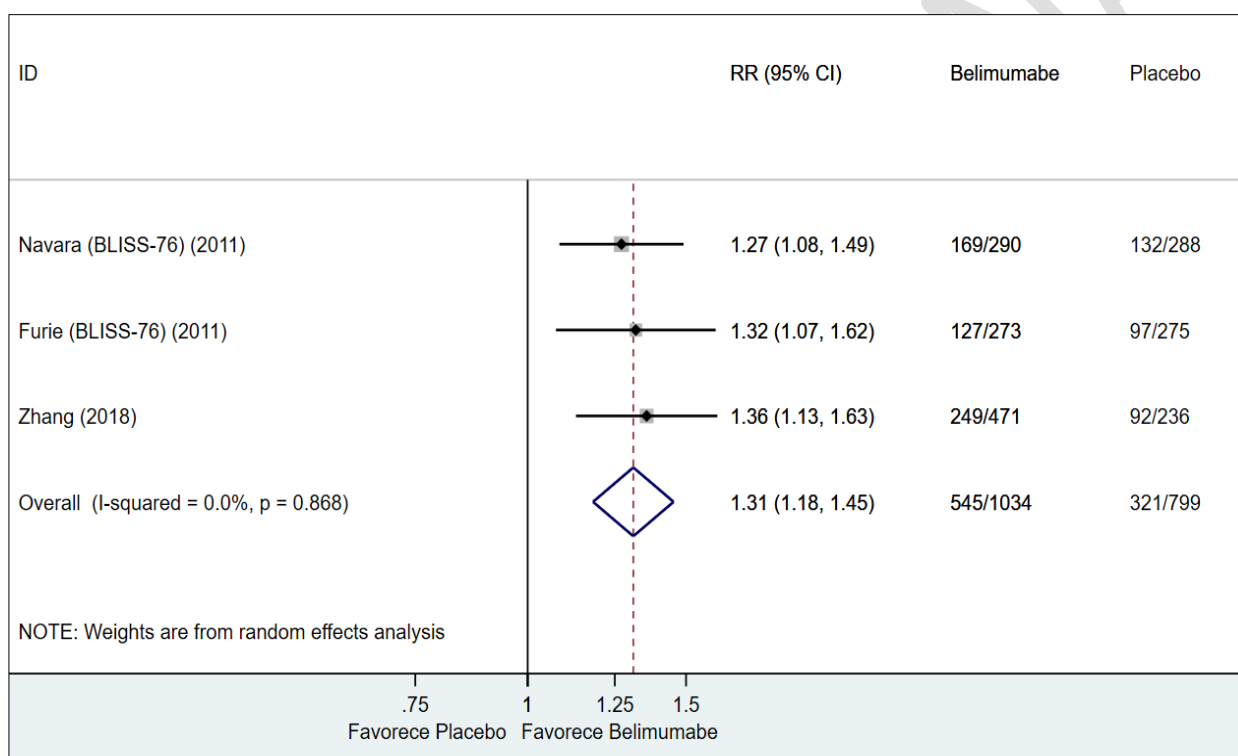


Figura 6. Efeito relativo sumário para o desfecho melhora (redução de pelo menos 4 pontos) na pontuação SLENA-SLEDAI em 52 semanas.

Redução da dose de prednisona entre as semanas 40 e 52

Dados de cinco ECRs incluindo 3.488 pacientes com dose basal de prednisona $> 7,5$ mg/dia, mostraram que uma proporção maior de pacientes que receberam belimumabe (19,4%) foram capazes de reduzir o uso de prednisona em 25% e para 7,5 mg/ dia entre as semanas 40 e 52 em comparação com pacientes recebendo placebo (15,3%), sendo essa diferença estatisticamente significativa (RR = 1,31; IC de 95%: 1,13 a 1,52; $p > 0,01$; $I^2 = 0\%$) (Figura 7). A diferença absoluta do risco foi de 5% (IC de 95%: 7% a 18%) melhor para o grupo belimumabe em comparação ao grupo placebo. O NNTB foi de 22 (IC de 95%: 13 a 21).

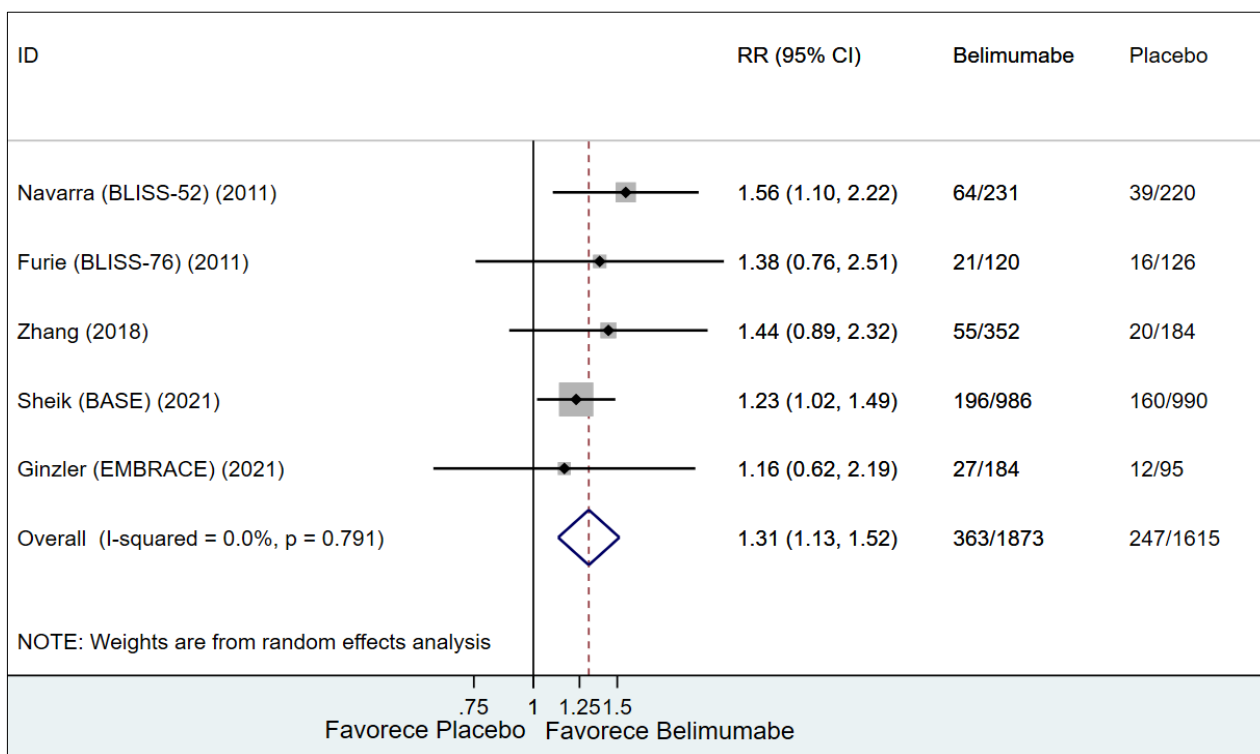


Figura 7. Efeito relativo sumário para o desfecho redução da dose de prednisona entre as semanas 40 e 52.

Recidivas graves (SFI)

Com base em dados de quatro ECRs (n= 2.250), o risco de desenvolver recidiva grave segundo o SFI foi significativamente menor no grupo belimumabe comparado com grupo placebo (RR = 0,67; IC de 95%: 0,56 a 0,80; $p > 0,01$; $I^2 = 9,9\%$) (Figura 8). A diferença absoluta do risco foi de 8% (IC de 95%: 11% a 5%) menor para o grupo belimumabe em comparação ao grupo placebo. No grupo placebo, 24 pacientes em 100 tiveram recidivas graves em comparação com 16 (IC de 95%: 14 a 20) em 100 pacientes do grupo do belimumabe. O NNTB foi de 13 (IC de 95%: 10 a 24).

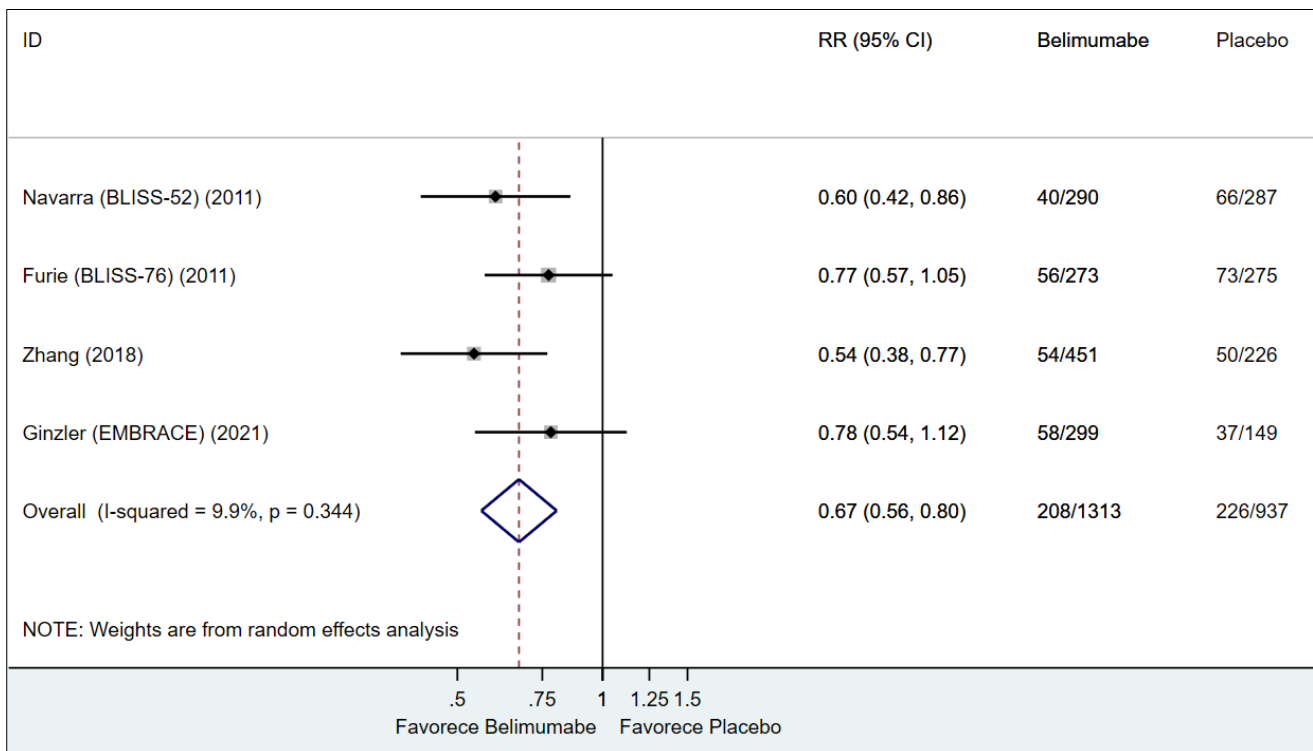


Figura 8. Efeito relativo sumário para o desfecho recidivas graves de acordo com SFI.

Tempo até a primeira recidiva de acordo com o SFI

Três ECRs reportaram o tempo para a primeira recidiva da doença. No ECR de Navarra et al. (34), o tempo para recidiva moderada a grave da doença, quando avaliado com SFI, foi prolongado durante 52 semanas no grupo do belimumabe comparado ao grupo placebo (OR = 0,76; IC de 95%: 0,63 a 0,91; p = 0,004). A mediana do tempo para a primeira recidiva da doença foi de 119 dias (min-máx:1-367) no grupo do belimumabe e 84 dias (min-máx:1-368). No ECR de Zhang et al. (35), não foi possível estimar a mediana do tempo para recidiva grave devido à baixa taxa de eventos em ambos os braços. No ECR de Ginzler et al. (37), o tempo médio para a primeira recidiva grave de acordo com o SFI foi semelhante entre os grupos belimumabe e placebo (dia 176 do estudo para belimumabe versus dia 175 do estudo para placebo).

No ECR de Navarra et al. (34) a mediana do tempo para a primeira recidiva da doença foi de 119 dias (min-máx:1-367). No ECR de Zhang et al. (35), não foi possível estimar a mediana do tempo para recidiva grave devido à baixa taxa de eventos em ambos os braços. No ECR de Ginzler et al. (37), o tempo médio para a primeira recidiva grave no grupo do belimumabe foi o dia 176 do estudo.

Dano ao órgão (SDI)

Foi identificado um ECR que reportou o desfecho de dano ao órgão. Sheik et al. (36) analisaram a diferença entre a linha de base e até 52 semanas de tratamento da pontuação SDI para avaliar o acúmulo de lesão irreversível ou seqüela aos órgãos decorrente da LES. Entre os pacientes que completou o tratamento com uma avaliação na linha de base e semana 52, 45 (2,8%) de 1.630 pacientes no grupo do belimumabe e 52 (3,2%) de 1.631 no grupo placebo tiveram piora do SDI (diferença observada > 0) em comparação com a linha de base. Os autores apresentaram o OR ajustado por características basais (OR = 0,87; IC de 95%: 0,58 a 1,31; p = 0,50) e os pareceristas calcularam o OR bruto (OR = 0,86; IC de 95%: 0,58 a 1,29; p = 0,47). Ambos mostraram que não houve diferenças significativas para o desfecho.

Desfechos centrados no paciente

Qualidade de vida relacionada a saúde

Dois ECRs (26, 34) mensuraram qualidade de vida relacionada à saúde com o componente físico do SF-36. Nenhum estudo reportou dados do componente mental do SF-36.

Na Tabela 2 foram apresentadas as diferenças médias e erro padrão (EP) entre a linha de base e 24 semanas no componente físico do SF-36. As médias e desvio padrão da linha de base e do seguimento não foram fornecidos pelos autores dos estudos.

As diferenças médias nas pontuações do componente físico do SF-36 entre a linha de base e 24 semanas dos dois ECRs foram semelhantes entre os grupos. No estudo de Navarra et al. (34), a diferença entre a linha de base e 24 semanas foi 3,58 (erro padrão ou EP: 0,46) no grupo belimumabe e de 3,64 (EP:0,42) no grupo placebo. No ECR de Furie et al. (26), a diferença média na pontuação do componente físico do SF-36 entre a linha de base e até a semana 24 foi de 3,21 (EP: 0,43) e de 3,35 (EP: 0,51) no grupo placebo. Na semana 52, foi observado uma maior pontuação do componente físico do SF-36 no grupo do belimumabe (3,44) do que no grupo placebo (2,85). Na semana 76, a média da pontuação foi de 3,95 versus 3,37 para o belimumabe e placebo, respectivamente.

Tabela 2. Diferença média entre a linha de base até a semana 24 no componente físico do SF-36.

Autor, ano	Diferença média (EP) Belimumabe	N Belimumabe	Diferença média (EP) Placebo	N Placebo
Navarra (BLISS-52) (34)	3,58 (0,46)	290	3,64 (0,42)	287
Furie (BLISS-76) (26)	3,21 (0,43)	273	3,35 (0,51)	275

EP: erro padrão; N: número total de pacientes analisados.

Fadiga

Nenhum ECR reportou dados de fadiga.

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os desfechos indesejáveis da tecnologia foram: eventos adversos sérios, eventos adversos, descontinuação devido aos eventos adversos e mortalidade.

Desfecho Primário de Segurança

Eventos adversos sérios

Com base em dados de cinco estudos (6.302 participantes), os resultados da meta-análise do risco mostraram que não houve diferenças estatisticamente significante do risco de eventos adversos sérios entre os grupos do belimumabe e placebo, mas foi observado heterogeneidade estatística moderada e significativa (RR = 0,89; IC de 95%: 0,71 a 1,13; $p = 0,34$; $I^2 = 60,9\%$) (Figura 9). A diferença absoluta do risco foi de 1,4% (IC de 95%: 3,8% a 1,7%) menor para o grupo belimumabe em comparação ao grupo placebo. No grupo placebo, 13 pacientes em 100 tiveram eventos adversos sérios em comparação com 12 (IC de 95%: 9 a 15) em 100 para o grupo do belimumabe. O NNTB foi de 70 (IC de 95%: número necessário para causar malefício – NNTB 60 a NNTB 27).

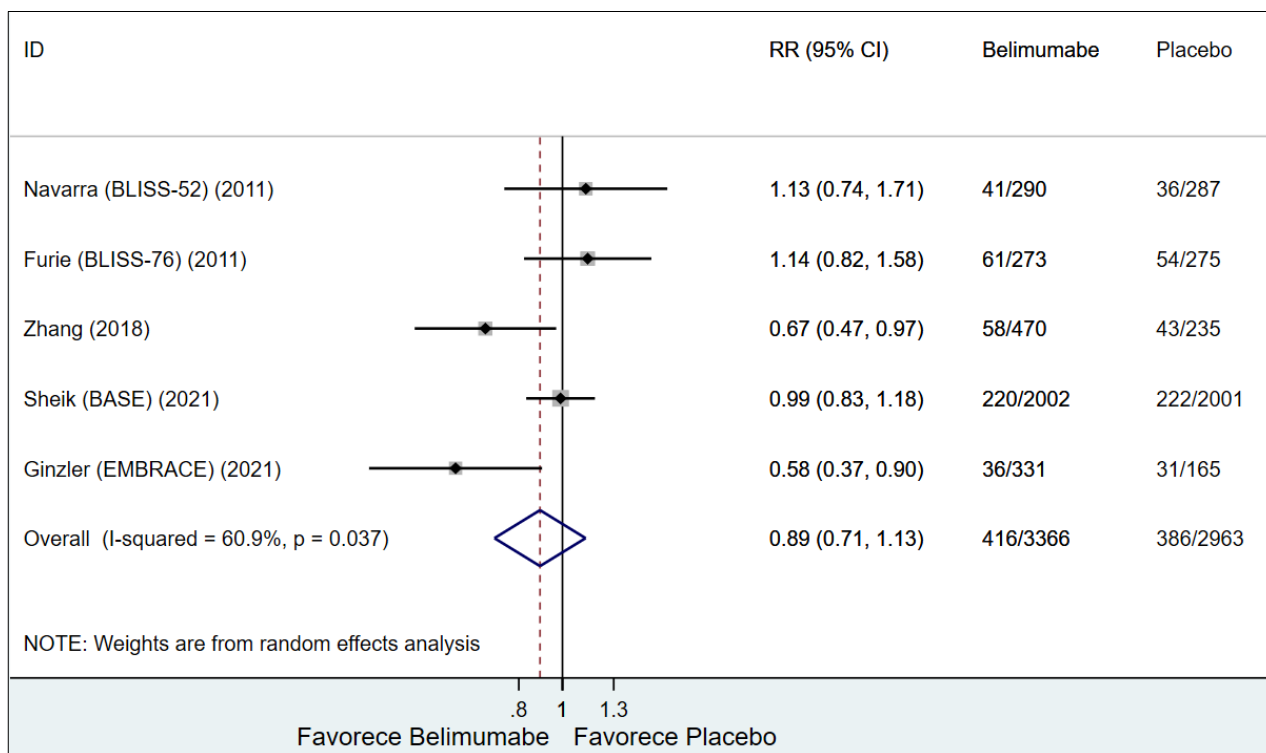


Figura 9. Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos sérios.

Mortalidade

Meta-análise de dados dos cinco ECRs (6.302) mostrou que pacientes que utilizaram belimumabe tiveram maior chance de morte em comparação ao grupo placebo, mas não foram observadas diferenças estatisticamente significantes (Peto OR = 1,32; IC de 95%: 0,63 a 2,75; p = 0,46; I² = 0%) (Figura 10). No total, foram reportadas 17 mortes de 3.366 (0,5%) pacientes no grupo belimumabe em comparação com 12 (0,4%) de 2.963 no grupo placebo. O NNTB foi de 786 (IC de 95%: NNTB 350 a NNTB 678).

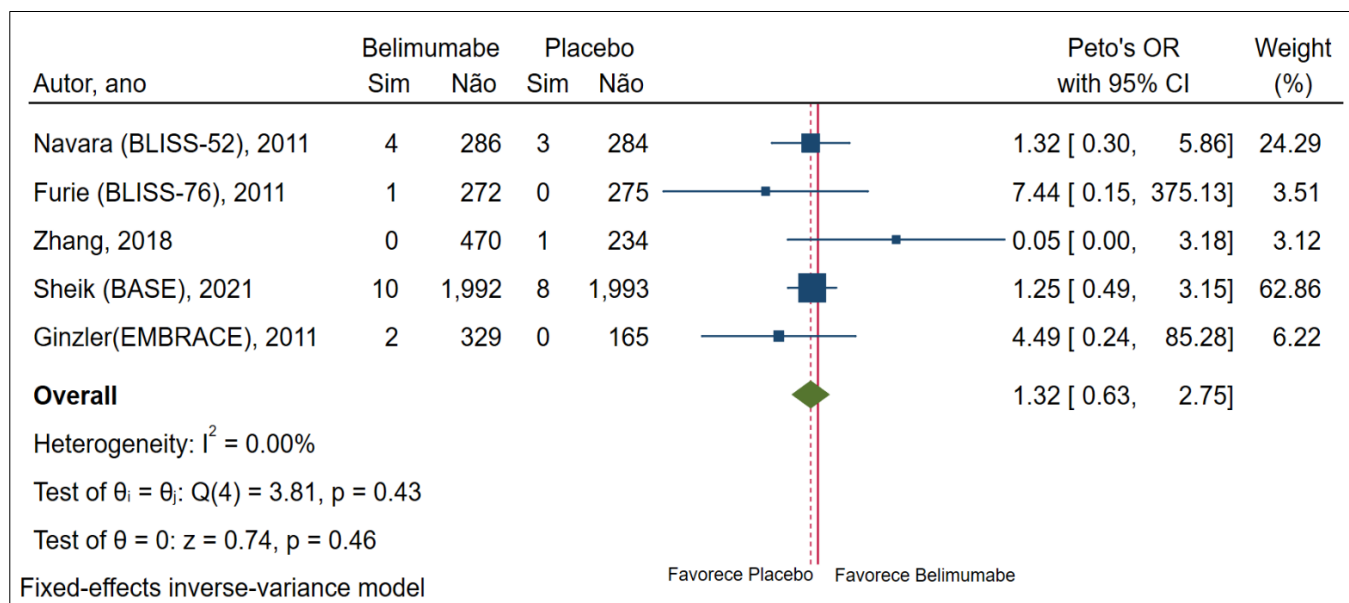


Figura 10. Efeito relativo sumário para o desfecho mortalidade.

Desfechos Secundários de Segurança

Eventos adversos

Com base em dados em quatro ECRs (2.326 participantes), foi observado que não houve diferenças estatisticamente significantes no risco de experienciar eventos adversos no grupo do belimumabe em comparação com o grupo placebo e não foi observado heterogeneidade estatística significativa ($RR = 1,00$; IC de 95%: 0,97 a 1,03; $p = 0,76$; $I^2 = 0\%$) (Figura 11). A diferença absoluta do risco foi 0% (IC de 95%: -3% a 3%) menor para o grupo belimumabe em comparação ao grupo placebo. No total, 84% experienciaram eventos adversos no grupo belimumabe em comparação com 87% do grupo placebo.

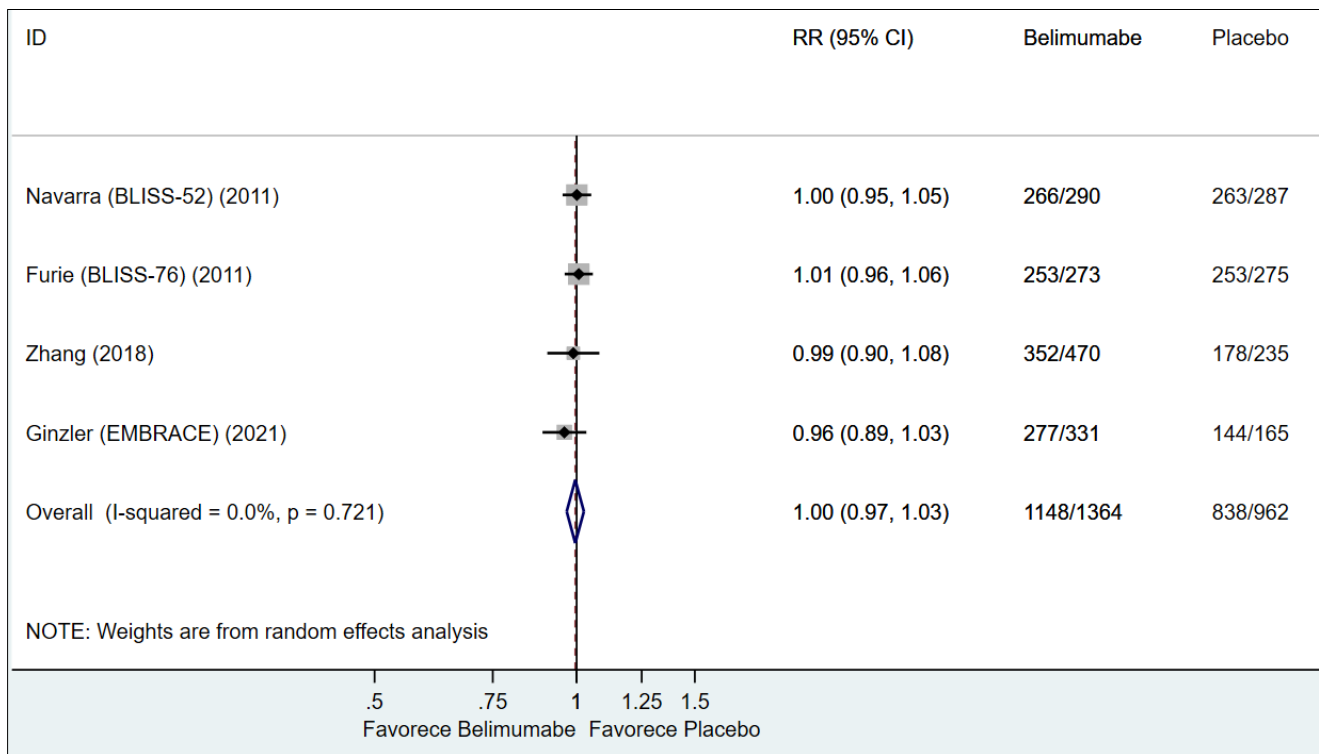


Figura 11. Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos.

Descontinuação devido aos eventos adversos

Com base em dados de cinco estudos (6.329 participantes), os resultados da meta-análise sugerem que não houve diferenças estatisticamente significante no risco de descontinuação do estudo devido aos eventos adversos entre os grupos belimumabe e placebo (RR = 0,91; IC de 95%: 0,73 a 1,14; p = 0,40; $I^2 = 0\%$) (Figura 12). A diferença absoluta do risco foi de 1% (IC de 95%: -1% a 1%) menor para o grupo belimumabe em comparação ao grupo placebo.

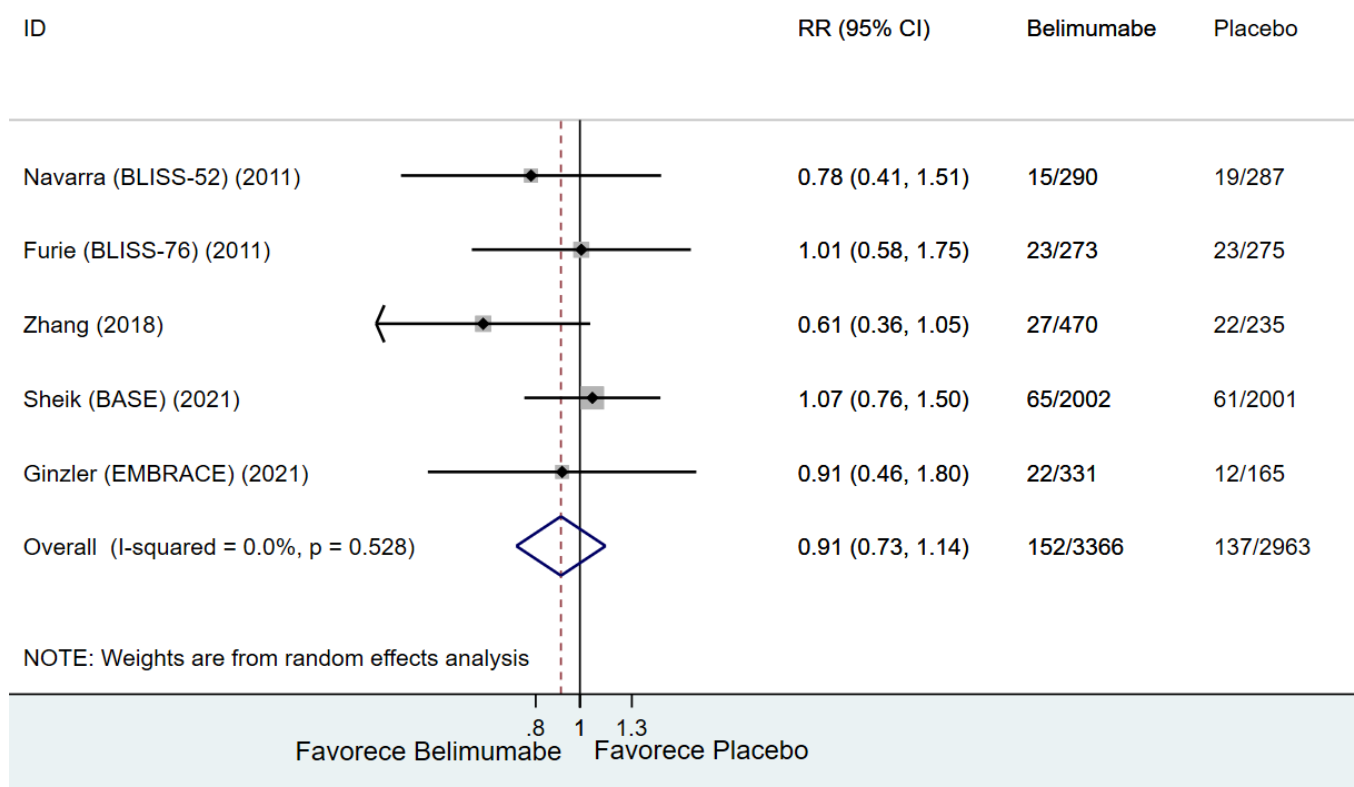


Figura 12. Efeito relativo sumário para o desfecho descontinuação devido aos eventos adversos.

6.3.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências por desfecho foi avaliada pelos pareceristas utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (78) (Apêndice 8). A Tabela 3 apresenta o sumário da avaliação da certeza geral da evidência dos desfechos analisados provindos dos cinco ECRs identificados (26, 34-37). Todos os desfechos avaliados foram considerados de relevância clínica para tomada de decisão.

Todos os desfechos tiveram a qualidade da evidência rebaixada de acordo com os critérios devido ao alto risco de viés de atrito, pois, todos os ECRs apresentaram taxa de perdas de seguimento considerável em ambos os braços de tratamentos.

Em relação ao desfecho primário de eficácia, as evidências sugerem que o belimumabe tem melhor eficácia que o placebo para LES considerando a taxa de resposta SRI em 52 semanas (Qualidade da evidência: Moderada). Considerando os desfechos secundários, o belimumabe se mostrou mais eficaz que o placebo em reduzir a atividade da doença medida pela pontuação SELENA-SLEDAI (Qualidade da evidência: Moderada). O belimumabe apresentou maior eficácia do que o placebo na redução da quantidade de dose de prednisona necessária (Qualidade da evidência: Moderada). Pacientes que utilizaram belimumabe tiveram menos recidivas graves comparado àqueles que utilizaram placebo (Qualidade da evidência: Moderada). A mediana do tempo até a primeira recidiva foi similar entre os tratamentos,

mas a certeza da evidência é muito baixa devido à grave imprecisão dos resultados e evidência indireta. Quanto ao desfecho dano ao órgão, pode ser que exista pouca ou nenhuma diferença na piora da pontuação do SDI entre belimumabe e placebo. A certeza desta evidência é baixa devido à grave imprecisão dos achados provindos de um único ECR. As evidências sugerem que provavelmente há pouca ou nenhuma diferença entre belimumabe e placebo na qualidade de vida relacionada à saúde. A confiança destes resultados é baixa, pois o tempo dos desfechos analisados pode ser insuficiente para avaliar os efeitos dos tratamentos (24 semanas).

Em relação ao desfecho primário de segurança, as evidências sugerem que pode haver pouca ou nenhuma diferença no número de eventos adversos sérios relacionados ao belimumabe ou placebo. No entanto, a confiança nestes achados é baixa devido também a alta heterogeneidade dos achados entre os estudos (Qualidade da evidência: Baixa). A frequência de mortes foi similar para os grupos do belimumabe e placebo (menos de 1% em ambos os braços), sugerindo que pode haver pouca ou nenhuma diferença no número de mortes entre os dois tratamentos. No entanto, a certeza geral da evidência é baixa pois os eventos foram raros no período analisado (52 a 76 semanas) (Qualidade da evidência: Baixa). Para os desfechos secundários de segurança, as evidências sugerem que há pouca ou nenhuma diferença no número de eventos adversos ou no número de abandono do estudo devido aos eventos adversos entre os tratamentos (Qualidade da evidência: Moderada).

Tabela 3. Avaliação da qualidade das evidências (GRADE) da eficácia e segurança do belimumabe intravenoso 10mg/kg versus placebo.

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº de estudos	Desenho de estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Belimumabe	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Taxa de resposta SRI em 52 semanas												
4	ECRs	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum ^d	671/1365 (49,2%)	366/964 (38,0%)	RR 1,31 (1,18 a 1,44)	118 a mais por 1,000 (de mais de 68 para mais de 167)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Melhora (redução de pelo menos 4 pontos) na pontuação SELENA-SLEDAI em 52 semanas												
4	ECRs	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum ^d	545/1034 (52,7%)	321/799 (40,2%)	RR 1,31 (1,18 a 1,45)	125 a mais por 1,000 (de mais de 7 para mais de 18)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Redução da dose de prednisona entre as semanas 40 e 52												
5	ECRs	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum ^d	363/1873 (19,4%)	247/1615 (15,3%)	RR 1,31 (1,13 a 1,52)	47 a mais por 1,000 (de mais de 20 para mais de 80)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Recidivas graves (SFI) em 52 semanas*												
4	ECRs	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum ^d	208/1313 (15,8%)	226/937 (24,1%)	RR 0,67 (0,56 a 0,80)	80 a menos por 1,000 (de menos de 106 para menos de 48)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Tempo até a primeira recidiva (SFI) em 52 semanas

3	ECRs	Grave ^a	Não grave	Grave ^e	Grave ^b	Nenhum ^d	<p>No estudo de Navarra et al. (34), a mediana do tempo para a primeira recidiva moderada a grave foi de 119 dias (min-máx:1-367) para o belimumabe e 84 dias (min-máx:1-368) para o placebo.</p> <p>No ECR de Zhang et al. (35), não foi possível estimar a mediana do tempo para recidiva grave devido à baixa taxa de eventos em ambos os braços.</p> <p>No ECR de Ginzler et al. (37), também não foi possível estimar a mediana e o tempo médio para a primeira recidiva grave foi o dia 176 do estudo para belimumabe versus dia 175 para placebo.</p>				⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------------------	--	--	--	--	---------------------	------------

Dano ao órgão (SDI) em 52 semanas

1	ECRs	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum ^d	45/1630 (2,8%)	52/1631 (3,2%)	OR 0,87 (0,58 a 1,31)	4 a menos por 1,000 (de menos de 13 para mais de 9)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	---------------------	-------------------	-------------------	---------------------------------	---	---------------	------------

Qualidade de vida relacionada à saúde (componente físico do SF-36) em 24 semanas

2	ECRs	Grave ^a	Não grave	Grave ^f	Não grave	Nenhum ^d	<p>No estudo de Navarra et al. (34), a diferença média entre a linha de base e 24 semanas foi 3,58 (EP: 0,46) no grupo belimumabe e de 3,64 (EP:0,42) no grupo placebo, com diferença de 0,06 pontos entre os grupos. No ECR de Furie et al. (26), a diferença média foi de 3,21 (EP: 0,43) no grupo belimumabe e de 3,35 (EP: 0,51) no grupo placebo, com diferença de 0,14 pontos entre os grupos.</p>				⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	---------------------	--	--	--	--	---------------	---------

Fadiga – Não reportado

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Eventos adversos sérios*

5	ECRs	Grave ^a	Grave ^c	Não grave	Não grave	Nenhum ^d	416/3366 (12,4%)	386/296 3 (13,0%)	RR 0,89 (0,71 a 1,13)	14 a menos por 1,000 (menos de 38 para mais de 17)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	---------------------	---------------------	-------------------------	---------------------------------	--	---------------	---------

Eventos adversos*

4	ECRs	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum ^d	1148/1364 (84,2%)	838/962 (87,1%)	RR 1,00 (0,97 a 1,03)	0 a menos por 1,000 (menos de 26 para mais de 26)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	------	--------------------	-----------	-----------	-----------	---------------------	----------------------	--------------------	------------------------------------	--	------------------	------------

Descontinuação devido aos eventos adversos *

5	ECRs	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum ^d	152/3366 (4,5%)	137/296 3 (4,6%)	RR 0,91 (0,73 a 1,14)	4 a menos por 1,000 (de menos de 12 para mais de 6)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	------	--------------------	-----------	-----------	-----------	---------------------	--------------------	---------------------	------------------------------------	--	------------------	------------

Mortalidade *

5	ECRs	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum ^d	17/3366 (0,5%)	12/2963 (0,4%)	OR 1,32 (0,63 a 2,75)	1 a mais por 1,000 (de menos de 1 para mais de 7)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	---------------------	-------------------	-------------------	------------------------------------	--	---------------	---------

* Os desfechos de todos os ECRs foram analisados em 52 semanas, exceto o ECR de Furie et al. (26) com 76 semanas.

IC: intervalo de confiança, RR: risco relativo; OR: odds ratio ou razão de chances; EP: erro padrão, SFI: Systemic Lupus Erythematosus Flare Index; SRI: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment—Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index.

Justificativas:

- Julgado como alto risco de viés para todos os desfechos no domínio D3- risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos analisados,
- Baixo número de eventos (<5%) e/ou com efeito nulo e IC 95% sobrepuseram o limite para a diferença mínima importante (i.e não ultrapassar mais que 25% de dano e não mais que 25% de benefício [RR 0,75, 1,25]), incluindo assim, benefícios e danos consideráveis.
- Heterogeneidade moderada e estatisticamente significativa ($I^2=60,9\%$, $p=0,04$) e ampla variação de estimativas pontuais entre os estudos.
- Número de estudos ($n<10$) para realizar o teste de efeitos de estudos pequenos.
- Heterogeneidade na medida do desfecho. Foram considerados tanto níveis de gravidade de recidiva moderada e grave como somente grave.
- Tempo de seguimento insuficiente para medir os efeitos dos tratamentos (24 semanas).

6.3.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A síntese das evidências sobre a eficácia e segurança do belimumabe IV 10mg/kg para o tratamento de adultos com LES ativo quando comparado ao placebo em associação à terapia padrão são provindas de cinco ECRs multicêntricos envolvendo 6.347 pacientes.

Analisando os efeitos gerais desejáveis das tecnologias, quando comparado ao placebo, o belimumabe foi significativamente superior na reposta clínica, controle da atividade da doença, redução da dose necessária de prednisona e menor frequência de recidivas da doença. A qualidade da evidência foi considerada moderada para todos estes desfechos. Não foram observadas diferenças entre o belimumabe e placebo para os desfechos de tempo até a primeira recidiva, dano ao órgão e qualidade de vida relacionada à saúde, sendo que o nível de certeza geral da evidência variou de muito baixa a baixa.

Em relação aos efeitos indesejáveis, houve pouca ou nenhuma diferença entre belimumabe e placebo no que se refere ao número de eventos adversos, eventos adversos sérios, mortalidade e descontinuação do estudo, com nível de certeza geral da evidência variando de baixa a moderada.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 8 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (79).

Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Não adequado. Não foram apresentadas justificativas para não ter sido adotado o modelo de custo-utilidade, preferência em doenças crônicas de acordo com as diretrizes metodológicas de avaliação econômica em saúde, apesar do modelo indicar diferenças significativas em termos de utilidade e apresentar o cálculo de anos de vida ajustados pela

		qualidade (QALY) em seu modelo encaminhado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> • belimumabe 400 mg (IV). <p>Comparadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • corticosteroide (prednisona) • antimaláricos (hidroxicloroquina) • imunossuppressores (azatioprina) 	Parcialmente adequado. Adequado à intervenção proposta e às opções disponíveis no SUS, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de lúpus eritematoso sistêmico (LES). Contudo, o demandante não apresenta justificativa da escolha isolada da apresentação intravenosa de 400 mg, não considerando outras apresentações de belimumabe disponíveis no mercado, como a solução para injeção subcutânea, 200 mg/mL, em seringa preenchida.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com lúpus eritematoso sistêmico ativo e alto grau de atividade da doença mesmo em uso de terapia padrão.	Parcialmente adequado. Os critérios são consistentes com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de lúpus eritematoso sistêmico, contudo, há ainda que se considerar a restrição de uso devido ao belimumabe não ser indicado para pacientes com LES que tenham nefrite lúpica ativa grave e manifestações graves no sistema nervoso central
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ganhos (AVG)	Não adequado. Apesar do modelo indicar diferenças significativas em termos de utilidade, não foram apresentadas justificativas para não ter sido adotado o desfecho de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).
Horizonte temporal	O modelo considera um horizonte por toda a vida até a idade máxima de 100 anos (considerando a idade média inicial de 34 anos, o modelo tem 66 anos de acompanhamento)	Adequado às diretrizes metodológicas.
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5%.	Adequado às diretrizes metodológicas.

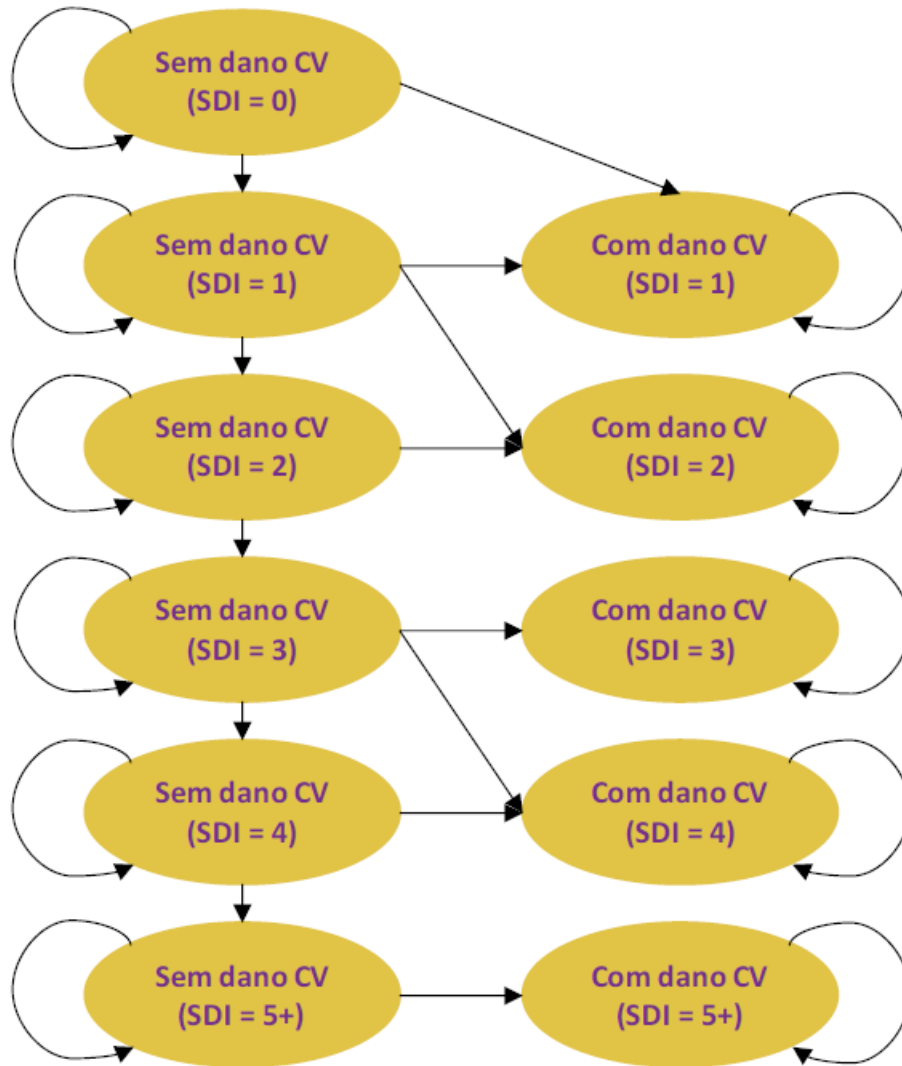
Perspectiva da análise	Foi adotada a perspectiva do SUS.	Adequado às diretrizes metodológicas.
Medidas da efetividade	As características basais e desfechos clínicos do tratamento são baseados nos resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. A lesão irreversível ou seqüela aos órgãos decorrentes de lúpus eritematoso sistêmico foi medido pelo escore SDI, o que determina os estados de saúde. O modelo utiliza também o escore SLEDAI médio para estimar a ocorrência de inflamações agudas e letalidade.	Não adequado. Apesar do modelo indicar diferenças significativas em termos de utilidade, não foram apresentadas justificativas para não ter sido adotado o desfecho de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não considerado. Contudo, o modelo possui os dados de utilidade de acordo com a resposta ao tratamento obtidos com o instrumento SF-6D. Apesar de não descrito no dossiê do demandante, os dados de utilidade apresentados foram provavelmente estimados por uma função de utilidade de acordo com preditores clínicos e demográficos a partir dos dados dos estudos BLISS e suas extensões, conforme descrito em submissões prévias a outras agências de ATS.	Não adequado. Apesar do modelo indicar diferenças significativas em termos de utilidade, não foram apresentadas justificativas para não ter sido adotado o desfecho de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Adicionalmente, dada a ausência da descrição da origem dos dados de utilidade no dossiê submetido, permanece a incerteza de sua fonte.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram considerados custos médicos diretos, como os custos de aquisição e administração de medicamentos, acompanhamento e monitoramento do paciente e tratamento de eventos adversos. Os custos anuais relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores), foram: Intervenção: <ul style="list-style-type: none"> • belimumabe 400 mg (IV): R\$23.425,75 Comparadores: <ul style="list-style-type: none"> • prednisona: R\$ 28,99 • hidroxicloroquina: R\$ 894,64 • azatioprina: R\$ 162,28 	Parcialmente adequado. Adequado às diretrizes metodológicas. O demandante escolheu um representante de cada classe dos comparadores de acordo com a demanda aferida no SUS. Trata-se de uma simplificação do modelo coerente com a representação da prática clínica. Contudo, as estimativas de preço foram atualizadas a partir de consultas recentes às fontes de compras públicas.

Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$).	Adequado às diretrizes metodológicas.
Método de modelagem	Modelo de Markov	Escolha adequada às diretrizes metodológicas. Contudo, há uma divergência na descrição da estrutura do modelo em relação aos estados e transições possíveis, tendo o modelo 25 estados de saúde e não 11, como citado no dossiê.
Pressupostos do modelo	<ul style="list-style-type: none"> • As características basais e desfechos clínicos durante o primeiro ano de tratamento foram baseados nos resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. • Pacientes em uso de terapia padrão não são avaliados quanto à resposta ao tratamento • Indivíduos não responderes ao belimumabe possuem os mesmos desfechos clínicos (pontuação média na SLEDAI) de pacientes com o tratamento padrão • Ao ser considerado não respondedor e o belimumabe descontinuado, os pacientes são tratados com o tratamento padrão e, conseqüentemente, assumindo o mesmo perfil de risco e evolução de lúpus eritematoso sistêmico desta população. • Após ocorridas transições com progressão da doença (escore SDI) não é possível retornar ao estado de saúde anterior. 	Parcialmente adequado. Alguns pressupostos não foram devidamente justificados, sobretudo, o fato de que os pacientes em uso de terapia padrão não são avaliados quanto à resposta ao tratamento, assumindo-se o mesmo perfil clínico (pontuação média na SLEDAI) e evolução de lúpus eritematoso sistêmico que os indivíduos não respondedores ao belimumabe.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade probabilística (PSA) e determinística (DSA). Quase todos os parâmetros do modelo foram variados de acordo com distribuições estatísticas dentro de intervalo cujo valor máximo e mínimo correspondem aos intervalos de confiança de 95% das estimativas. As	Não adequado. Apesar de corretas as escolhas metodológicas conforme relato do dossiê, alguns parâmetros importantes, como o peso corpóreo médio foram variados em uma amplitude arbitrária de 20%. Adicionalmente,

	simulações de Monte Carlos foram conduzidas com iterações na linguagem Visual Basic (VBA).	o modelo encaminhado não possui em sua estrutura a vinculação da RCEI com os valores dinâmicos (probabilísticos) e não apresenta a programação necessária em VBA para sua reprodução (macros). Dessa forma, não é possível replicar os resultados apresentados e nem avaliar o impacto da alteração de alguns parâmetros sobre a sensibilidade.
--	--	---

7.1.1 O modelo

Em síntese, o demandante apresentou uma planilha do Microsoft Excel® adotando uma proposta de modelo de Markov. Nele, o demandante cita terem sido definidos 11 estados de saúde mutuamente exclusivos, onde a coorte de pacientes hipotéticos inicia a simulação nos estados de saúde do modelo de acordo com algumas 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 (CV). Após ocorridas transições com progressão da doença (escore SDI) não é possível retornar ao estado de saúde anterior e em cada estado de saúde os pacientes podem transicionar para morte (Figura 13).



CV: Cardiovascular

Figura 13. Representação do modelo de Markov submetido pelo demandante à análise da CONITEC.

Fonte: Dossiê do demandante.

O modelo adota ciclos anuais, onde pacientes que responderam ao tratamento com belimumabe completam o primeiro ano de tratamento, enquanto os pacientes considerados não respondedores descontinuem o tratamento após seis meses de uso. Como critério de resposta, os pacientes foram considerados respondedores ao tratamento se tivessem uma redução no escore SLEDAI ≥ 4 em seis meses (24 semanas). Ao ser considerado não respondedor e o belimumabe descontinuado, os pacientes são tratados com o tratamento padrão e, conseqüentemente, assumindo o mesmo perfil de risco e evolução de lúpus eritematoso sistêmico desta população. Este e outros principais pressupostos do modelo são elencados a seguir:

Principais pressupostos do modelo:

- As características basais e desfechos clínicos durante o primeiro ano de tratamento foram baseados nos resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76.
- Após ocorridas transições com progressão da doença (score SDI) não é possível retornar ao estado de saúde anterior.
- Pacientes em uso de terapia padrão não são avaliados quanto à resposta ao tratamento.
- Ao ser considerado não respondedor e o belimumabe descontinuado, os pacientes são tratados com o tratamento padrão e, conseqüentemente, assumindo o mesmo perfil clínico (pontuação SLEDAI) e de evolução de LES desta população.
- Pacientes que responderam ao tratamento com belimumabe completam o primeiro ano de tratamento, enquanto os pacientes considerados não respondedores descontinuam o tratamento após seis meses de uso.

Como pontos críticos na descrição da estrutura analítica do modelo, destaca-se a inconsistência entre a estruturada representada no dossiê de submissão e o modelo encaminhado em Excel®. Além do estado de morte, o modelo enviado possui na verdade um total de 24 estados mutuamente exclusivos, em vez de 11 como citado. Tais estados consideram o grau de evolução da doença (score SDI de 0 a 5 ou mais), a presença ou não de danos cardiovasculares e a indicação ou não do tratamento com belimumabe. Da mesma forma, a Figura 13 falha em não representar uma série de probabilidades de transição previstas no modelo encaminhado, como a evolução da progressão da doença (aumento no SDI) em indivíduos com danos cardiovasculares (na representação, os estados com danos cardiovasculares são absorptivos, ou seja, sem possibilidade de saída). A partir da inspeção de sua estrutura analítica, nota-se que o modelo é muito próximo daquele submetido à análise de reembolso por outras agências de ATS como NICE (80) e CADTH (81). Assim, considera-se que a Figura 14, disponível em um dos relatórios de análise de crítica da agência canadense CADTH, retrata melhor a estrutura analítica do modelo.

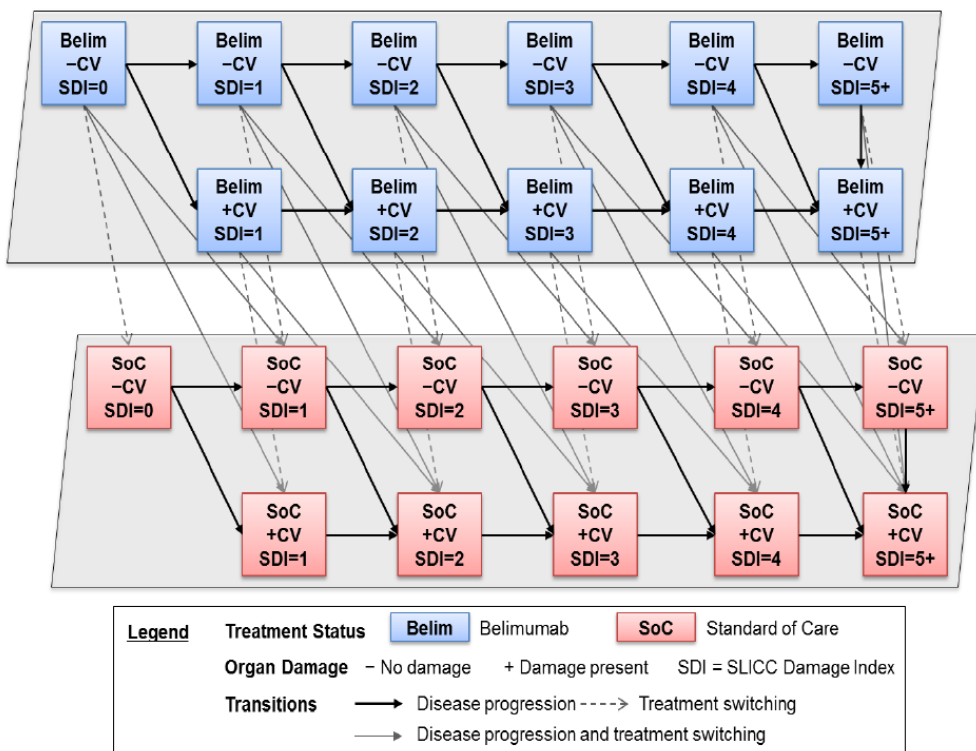


Figura 14. Representação do modelo de Markov submetido pelo demandante à análise da agência CADTH. Fonte: CADTH, 2020 (81)

Em sua estrutura, em vez de parâmetros estáticos, prioriza-se a adoção de regressões estatísticas multivariadas em quase todos os parâmetros do modelo. Trata-se de uma abordagem muito próxima de modelos prévios disponíveis na literatura que buscaram incorporar a heterogeneidade clínica da doença por meio da abordagem de microsimulação (82). Tal abordagem de microsimulação foi também adotada no modelo encaminhado à análise da agência inglesa NICE (80). Apesar disso, o modelo enviado não adota e nem descreve a possibilidade de microsimulação, trabalhando apenas com coortes de Markov convencionais e simulações de Monte de Carlo de segunda ordem, sem citar o quanto a não consideração da microsimulação prejudicou a desejada incorporação da heterogeneidade clínica e o quanto a manutenção de suas estimativas de regressões possuem verossimilhança com a abordagem de valores esperados (médias) em vez de microsimulação. Por fim, a investigação dos impactos desta abordagem ficou prejudicada pelo não compartilhamento dos códigos de programação em VBA necessários à reprodução das análises de sensibilidade probabilísticas e respectivas decomposições Cholesky para consideração da correlação de parâmetros obtidos nas regressões.

Uma limitação importante da estrutura do modelo diz respeito a considerar o percentual de resposta apenas na coorte em tratamento com belimumabe. Ou seja, a coorte de referência com o tratamento padrão não considera o nível de resposta ao tratamento e tal ponto tem uma relação direta com o pressuposto de que os indivíduos não respondedores ao belimumabe teriam o mesmo desfecho clínico (pontuação média na escala SLEDAI) que indivíduos em tratamento com

a terapia padrão. Tais pontos críticos foram revistos e, quando possível, foram consideradas análises alternativas do modelo submetido buscando avaliar o impacto das incertezas estruturais e dos parâmetros de custos e efetividade. Dadas as limitações citadas nas reproduções de análises de sensibilidade probabilísticas, tais análises alternativas foram conduzidas apenas de forma determinística.

7.1.2 Parâmetros de custo

O modelo do demandante considerou os custos diretos médicos relacionados aos custos da aquisição e administração de medicamentos, acompanhamento e tratamento de inflamações agudas (*flares*). O preço proposto do belimumabe teve como referência a aplicação de descontos sobre o 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. Considerando o preço unitário de R\$ 2.871,01 (PF – 18%), o demandante destaca que sua proposta de preço de **R\$ 1.105,34** por frasco de 400 mg de belimumabe reflete um desconto de **61,50%** sobre este valor. Como apresentado no Quadro 3 do presente Relatório, é importante destacar que, em consulta à lista vigente da CMED do valor aprovado para Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com a aplicação de 18% de ICMS, parâmetro coerente com o histórico de teto de preços das compras centralizadas do Ministério da Saúde, o desconto apresentado pelo fabricante seria de aproximadamente **51%** (PMVG 18%: 2.252,88). Adicionalmente, ao considerar os valores médios praticados em compras públicas recentes, tal proposta de preço do demandante reflete um desconto de aproximadamente **46%** (Preço praticado: R\$ 2.031,64). A estimativa de doses e custos anuais das terapias em comparação é apresentado no Quadro 9.

Quadro 9. Estimativas de doses e custos de aquisição apresentados pelo demandante.

Medicamento	Dose	Custo por dose	Doses por ano	Custo anual	Fonte
Belimumabe (ano 1)*	10 mg/Kg**	R\$ 1.801,98	14	R\$25.227,73	Proposta
belimumabe	10 mg/Kg**	R\$ 1.801,98	13	R\$23.425,75	Proposta
corticosteroide	10,61 mg	R\$ 0,11	260	R\$ 28,99	BPS
antimaláricos	400 mg	R\$ 3,24	276	R\$ 894,64	BPS
imunossupressores	2,5 mg/Kg**	R\$ 1,83	89	R\$ 162,28	BPS

*Considera a dose adicional de ataque no primeiro ano de tratamento

**Considera o peso médio de 65,21 Kg

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do dossiê do demandante.

A partir do preço proposto, foram estimados os custos de cada doses de acordo com a quantidade de unidades (mg) necessárias. As doses anuais do belimumabe seguiram as disposições preconizadas na bula do tratamento aprovada pela Anvisa, onde o esquema posológico recomendado seria de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28, seguido de aplicações em intervalos de quatro semanas, ou seja, totalizando 14 aplicações de belimumabe no primeiro ano e 13 aplicações nos anos subsequentes, se considerado o peso médio de 65,21 kg, obtido pelo demandante nos dados do registros de APAC no

SIA/DATASUS de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (2017 a 2021). Apesar de não declarado na submissão, tal abordagem de estimativa de custos por cada unidade do fármaco (mg) possui uma questão crítica inerente, que seria a necessidade de implementação do fracionamento de compartilhamento de doses. Isso, porque, considerando que são necessárias aproximadamente 650 mg em cada dose, tendo cada frasco um total de 400 mg, há uma perda aproximada de 150 mg a cada dose sem o fracionamento de doses. A previsão de um cenário sem fracionamento de doses foi então construído pelos pareceristas da Conitec a fim de avaliar seus impactos. Neste cenário, a necessidade de pelo menos dois frascos a cada dose implicaria um custo por dose de R\$ 2.210,68, o que significa um custo anual médio de R\$28.738,84 (Quadro 10).

Em relação ao tratamento padrão de comparação, o modelo adotou como referência de cada classe o medicamento mais prescrito conforme demanda aferida nos dados do Datasus. Após, os preços dos medicamentos 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. Para a prednisona, calculou-se o custo médio por mg considerando-se a média entre as compras das apresentações de 5 mg e 20 mg. Para hidroxiclороquina, foi considerado o preço das apresentações de 200 mg e 400 mg. Para a azatioprina, apenas a compra da apresentação de 50 mg foi identificada. Tal simplificação do modelo foi considerada adequada aos dados da prática clínica. Contudo, além da necessidade de atualização dos valores, os pareceristas verificaram a média de preços de compras públicas por Secretarias de saúde disponíveis no BPS, ou seja, fora do SIASG, dado que tais medicamentos não são adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, sendo todos tratamentos pertencentes ao elenco do Componente Básico da Assistência Farmacêutica ou do GRUPO 2: Medicamentos financiados pelas Secretarias de Estado da Saúde para tratamento das doenças contempladas no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. A nova consulta identificou uma única compra da apresentação de 200 mg de hidroxiclороquina, com um preço por miligrama bastante divergente da apresentação de 400 mg, a qual, por sua vez, possuía vários registros de compras. Assim, coerente com cenário de registro de compras, a revisão de valores considerou apenas o preço da apresentação de 400 mg de hidroxiclороquina. De forma semelhante à estimativa de custos do belimumabe, apesar de não declarado no dossiê, a estimativa de custos do tratamento padrão considera a possibilidade de fracionamento. Todavia, diferente do uso intravenoso de belimumabe, trata-se de situação já comumente adotada na prática sem necessidade de impactos sobre sua implementação. Assim, considera-se neste caso adequada tal premissa. A revisão de valores após consulta ao BPS, obteve os seguintes valores de custos de tratamentos (Quadro 10):

Quadro 10. Estimativas de doses e custos de aquisição revisadas pelos pareceristas.

Medicamento	Dose	Custo por dose	Doses por ano	Custo anual	Fonte
belimumabe ¹	10 mg/Kg ²	R\$ 1.801,98	14	R\$25.227,73	Proposta
belimumabe	10 mg/Kg ²	R\$ 1.801,98	13	R\$23.425,75	Proposta
belimumabe (sem fracionamento) ¹	2 frascos ³	R\$ 2.210,68	14	R\$30.949,52	Revisão
belimumabe (sem fracionamento)	2 frascos ³	R\$ 2.210,68	13	R\$28.738,84	Revisão
corticosteroide	10,61 mg	R\$ 0,11	260	R\$ 28,62	BPS ⁴
antimaláricos	400 mg	R\$ 1,01	276	R\$ 278,88	BPS ⁴
imunossupressores	2,5 mg/Kg ²	R\$ 1,27	89	R\$ 112,87	BPS ⁴

Notas: ¹Considera a dose adicional de ataque no primeiro ano de tratamento; ²Considera o peso médio de 65,21 Kg; ³ Considera a necessidade da dose de média de 650 mg, sendo necessários 2 frascos de 400 mg caso não seja possível seu fracionamento; ⁴Consulta realizada em 14/10/2022

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do dossiê do demandante.

Os demais custos diretos do modelo consideraram a mensuração de recursos disponíveis em estudos de acompanhamento considerando a necessidade de exames e consultas médicas, com o seu devido alinhamento aos valores do SIGTAP, alcançando um valor médio anual de acompanhamento de R\$ 701,80. Da mesma forma, foram considerados os valores médios aprovados por internações por lúpus eritematoso sistêmico disponíveis no Sistema de Informações Hospitalares, sendo tais fontes consideradas adequadas à perspectiva do modelo. Para as hospitalizações de inflamações agudas leves (sem uso de UTI), o custo médio por internação foi de R\$ 660,89, para os casos moderados ou graves (com uso de UTI), o custo médio por internação foi de R\$ 7.195,24.

7.1.3 Parâmetros de efetividade

O demandante relata que os desfechos clínicos durante o primeiro ano foram baseados em uma análise *post-hoc* dos resultados agrupados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76. Após o primeiro ano, são adotados modelos de regressão derivados de análise que considera também dados observacionais (*Toronto Lupus Cohort*). Assim, as probabilidades de transições do modelo são provenientes de regressões que consideram as medidas de escore SLEDAI médio, dose média de corticoides, ocorrência de inflamações agudas (*flares*), percentual de pacientes em uso de imunossupressores ou antimaláricos. Como citado anteriormente, a estrutura do modelo considera que pacientes que iniciaram a terapia com belimumabe sejam classificados como respondedores e não respondedores, sendo a definição de resposta ao uso de belimumabe definida como a redução de pelo menos 4 pontos no escore SLEDAI nos seis primeiros meses de tratamento. Os parâmetros adotados nas regressões estão devidamente descritos no dossiê original de submissão e são consistentes com o que foi apresentado no modelo encaminhado em Excel®. O detalhamento desses parâmetros pode ser consultado do documento original da submissão. Em adição às regressões de resposta de acordo com parâmetros clínicos, ao estimar os dados de mortalidade, o modelo considerou os dados da Tábua de Vida publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), referente a população geral do ano de 2020. O incremento do risco de morte em pacientes com LES

sobre a população geral foi implementado de acordo com estimativas de razão de mortalidade padronizada disponíveis na literatura: RR = 2,4 (IC de 95%: 2,3 a 2,5) (83).

A questão estrutural do modelo discutida anteriormente sobre o impacto da resposta ao tratamento nos desfechos clínicos é ilustrada no Quadro 11 onde, por exemplo, indivíduos não respondedores ao belimumabe possuem a mesma pontuação média da escala SLEDAI quando comparados ao tratamento padrão (independentemente de sua resposta):

Quadro 11. Perfil de resultados clínicos de acordo com o tratamento e resposta ao final de um ano de tratamento.

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: Dossiê do demandante

Como justificativa para esta premissa, o demandante relata em seu dossiê que “devido a pequena amostra para pacientes não respondedores ao belimumabe, assumiu-se os resultados de pacientes com tratamento padrão para esta população”. Tal crítica pode ser considerada a limitação mais importante do modelo, diverge dos dados observados nos estudos BLISS e da opinião de especialistas, onde se sugere que o perfil de resultados entre respondedores e não respondedores seria semelhante independentemente do tratamento adotado (com ou sem belimumabe) (81). Ao subestimar a resposta ao tratamento padrão, a qual estaria relacionada a impactos negativos nos desfechos clínicos e custos, tal limitação estaria favorecendo o tratamento com belimumabe sem a devida fundamentação em evidências. Apesar de não sanar a deficiência estrutural do modelo, análises alternativas variando o nível de resposta na escala SLEDAI com o tratamento padrão ao final de um ano foram conduzidas pelos pareceristas da Conitec para verificar a magnitude de seu impacto sobre a RCEI. Para tanto, além de considerar uma taxa de resposta de 63,21% (grupo com belimumabe) contra 58,0% (grupo sem belimumabe), provenientes das análises agrupadas dos estudos BLISS, considerou-se o mesmo

perfil médio de valores na escala SLEDAI de acordo com o percentual de resposta. Ou seja, em vez de uma pontuação média de 8,21 da SLEDAI no grupo da terapia padrão, adotou-se um valor médio de 6,04 (resultante da média ponderada de 58% de pacientes com um escore de 4,46 e 42% com um escore de 8,21).

Outra limitação importante em relação aos dados de efetividade, diz respeito à não consideração da qualidade de vida relacionada à saúde em termos de utilidade e cálculo de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Em doenças crônicas, como o lúpus eritematoso sistêmico, trata-se do desfecho (QALY) e método analítico (custo-utilidade) preferencial de acordo com as diretrizes metodológicas de avaliação econômica em saúde, devendo ser devidamente justificada a sua não adoção. Contudo, o demandante adota apenas o desfecho de anos de vida ganhos em sua submissão, apesar de ter sido adotado o QALY em outras versões do modelo já publicadas, assim como em submissões semelhantes em outras agências de ATS (80-82). Mesmo tendo os dados de utilidade e disponíveis no dossiê do demandante (SF-6D média de acordo com o nível de resposta) e, respectivamente, as estimativas de QALY calculadas no modelo encaminhado em Excel®, a ausência da RCEI por QALY no dossiê de submissão não é justificada. Apesar de não descrito, os dados de utilidade apresentados foram provavelmente estimados por uma função de utilidade de acordo preditores clínicos e demográficos a partir dos dados dos estudos BLISS e suas extensões, conforme descrito em submissões prévias a outras agências de ATS (80, 81). Contudo, dada a ausência desta descrição no dossiê submetido, permanece a incerteza da fonte dos dados de utilidade. Dessa forma, análises alternativas considerando os dados de utilidade disponíveis e estimativas de QALY foram conduzidas pelos pareceristas da Conitec a fim de verificar seu impacto sobre a RCEI. Como citado anteriormente, dadas as limitações citadas nas reproduções de análises de sensibilidade probabilísticas, tais análises alternativas foram conduzidas apenas de forma determinística.

7.1.4 Resultados

No caso base apresentado pelo demandante, o uso de belimumabe 400 mg proporcionou um incremento de custos de R\$ 83.785,45 acompanhado de um incremento de anos de vida de 0,69, o que corresponde a uma RCEI de **R\$ 121.742,91** por cada ano vida ganho (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados de referência da avaliação econômica apresentados pelo modelo demandante.

Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade (anos de vida)	Custo incremental ¹	Efetividade incremental ¹	RCEI ¹
Terapia padrão	R\$ 73.706,20	12,15	-	-	-
Belimumabe	R\$ 157.491,65	12,84	R\$ 83.785,45	0,69	R\$ 121.742,91

Notas: RCEI: razão de custo-efetividade incremental. ¹ Valores apresentados tendo a opção da terapia padrão sem belimumabe como referência.

Fonte: Dossiê do demandante

Ao considerar o parâmetro de referência de R\$ 35.000,00 recomendado pela Conitec em relação ao desfecho de anos de vida ganho, a terapia com belimumabe não se mostra custo-efetiva. Para o alcance desse indicador com o modelo apresentado pelo demandante, seria necessária uma redução de aproximadamente **53,1%** do preço proposto (alcançando o valor de R\$518,64 por frasco de belimumabe de 400 mg). Na hipótese de preenchimento de algum dos critérios de limiares alternativos propostos pela Conitec, a RCEI também estaria acima do limite superior de R\$ 105.000,00 (até três vezes o valor de referência), não se mostrando uma opção custo-efetiva. Para tanto, seria necessária uma redução mínima de aproximadamente **10,2%** do preço proposto (alcançando o valor de R\$ 992,10 por frasco de belimumabe de 400 mg). Considerando a abordagem da fronteira de eficiência, para alcançar o mesmo perfil de custo-efetividade da terapia padrão disponível no SUS, seria necessária uma redução de preço ainda maior, de **70,8%** (alcançando o valor de R\$ 322,94 por frasco de belimumabe de 400 mg).

Ao considerar a RCEI adotando o desfecho de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), com os dados disponíveis em seu modelo, o uso de belimumabe 400 mg proporcionou o mesmo incremento de custos de R\$ 83.785,45, porém acompanhado de um incremento de 0,58 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), o que corresponde a uma RCEI de **R\$ 144.309,95** por QALY (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados alternativos da avaliação econômica apresentados pelo modelo do demandante.

Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade (QALY)	Custo incremental ¹	Efetividade incremental ¹	RCEI ¹
Terapia padrão	R\$ 73.706,20	7,82	-	-	-
Belimumabe	R\$ 157.491,65	8,40	R\$ 83.785,45	0,58	R\$ 144.309,95

Notas: QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental. ¹Valores apresentados tendo a opção da terapia padrão sem belimumabe como referência.

Fonte: Dossiê do demandante

Ao considerar o parâmetro de referência de R\$ 40.000,00 recomendado pela Conitec em relação ao desfecho de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), a terapia com belimumabe também não se mostra custo-efetiva. Para o alcance desse indicador com o modelo apresentado pelo demandante, seria necessária uma redução de aproximadamente **53,8%** do preço proposto (alcançando o valor de R\$510,15 por frasco de belimumabe de 400 mg). Na hipótese de preenchimento de algum dos critérios de limiares alternativos propostos pela Conitec, a RCEI estaria acima do limite superior de R\$ 120.000,00 (até três vezes o valor de referência), não se mostrando uma opção custo-efetiva. Para tanto, seria também necessária uma redução mínima de aproximadamente **12,5%** do preço proposto (alcançando o valor de R\$ 966,63 por frasco de belimumabe de 400 mg). Considerando a abordagem da fronteira de eficiência, para alcançar o mesmo perfil

de custo-efetividade da terapia padrão disponível no SUS, seria necessária uma redução de preço ainda maior, de **69,6%** (alcançando o valor de R\$ 335,69 por frasco de belimumabe de 400 mg).

7.1.5 Análise de sensibilidade

O demandante conduziu e apresentou análises de sensibilidade determinísticas (DSA) com o diagrama de Tornado e análises de sensibilidade probabilísticas (PSA) com simulações de Monte Carlo. Desconsiderando o impacto das taxas de desconto de custo e de efetividade (por se tratarem de incertezas metodológicas e não paramétricas), o Diagrama de Tornado apresenta os parâmetros de Razão de risco para mortalidade (por unidade do escore SLEDAI médio – AMS, do inglês *Adjusted mean SLEDAI – total*), Razão de risco para mortalidade (por dose média diária de prednisona em mg/dia) e Peso corpóreo médio como os principais impactos nas incertezas. Tais parâmetros indicam uma variação na RCEI de R\$89.353,93 a R\$161.235,42 (Figura 15).

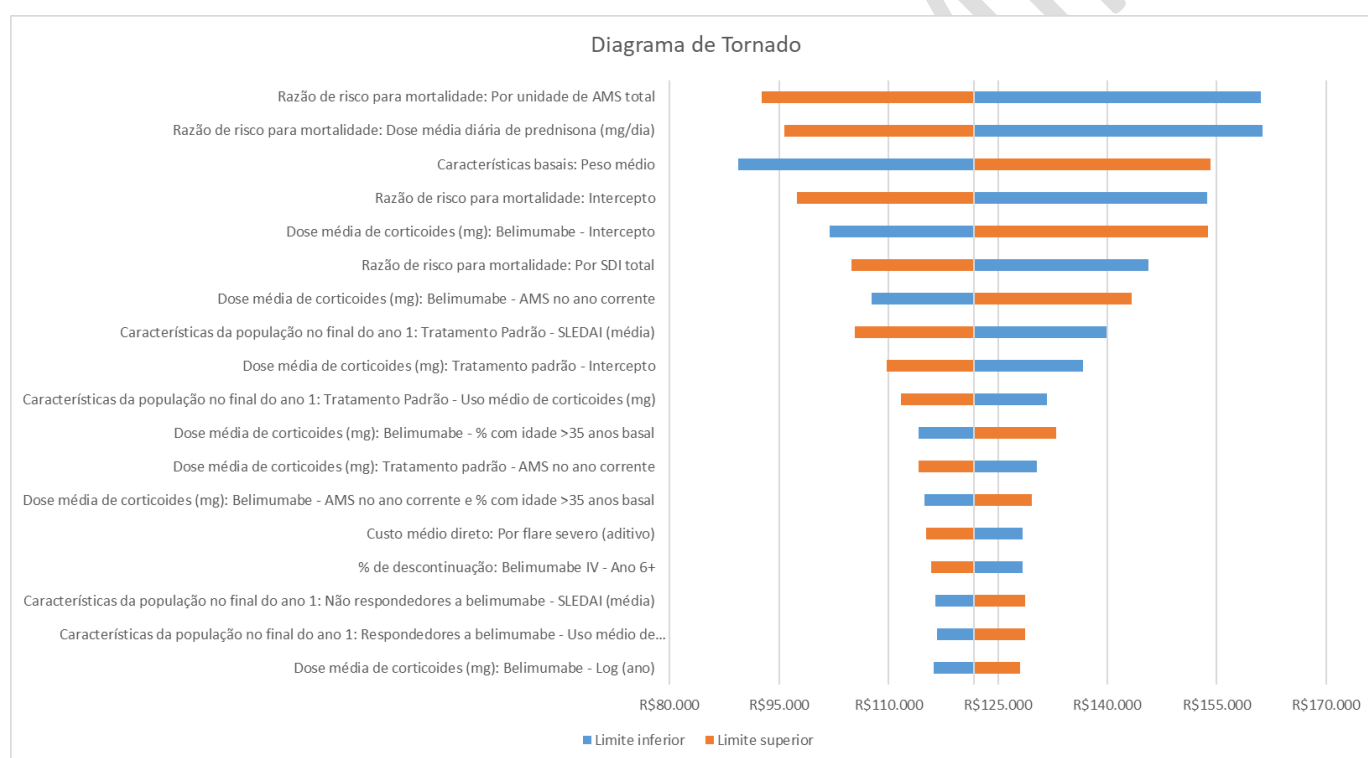


Figura 15. Análise de sensibilidade univariada com o diagrama de tornado. Fonte: Dossiê do demandante, 2022.

Observa-se que a maioria dos intervalos obedeceu aos limites de incerteza dos intervalos de confiança de 95%. Contudo, alguns parâmetros importantes, como o peso corpóreo médio (52,17 a 78,25 Kg), foram variados em uma amplitude arbitrária de 20%. Considerando que foi um dado obtido diretamente dos bancos de dados do Datasus, seria possível estimar o seu intervalo de confiança e lidar com a incerteza de forma mais robusta. Não foi identificada uma justificativa da não adoção dessa amplitude no dossiê submetido. Na hipótese de se adotar uma amplitude maior do peso médio, como 40 kg a 120 Kg, observa-se uma variação maior da RCEI de R\$ 59.135,47 a R\$ 257.810,41. Entretanto, embora

existam relatos da prevalência de obesidade em torno de 30% na população com LES (84, 85), dados de estudos de coorte brasileiros com pacientes com lúpus eritematoso sistêmico sugerem que teria pouca verossimilhança a adoção de um peso médio fora da faixa de 50 kg a 80 Kg (84, 86), estando o intervalo apresentado pelo demandante apropriado.

O plano de custo-efetividade com as 1000 simulações de Monte Carlo apresenta todos os cenários possíveis no primeiro quadrante, onde há um custo maior e maior efetividade em relação ao comparador disponível no SUS (Figura 16).

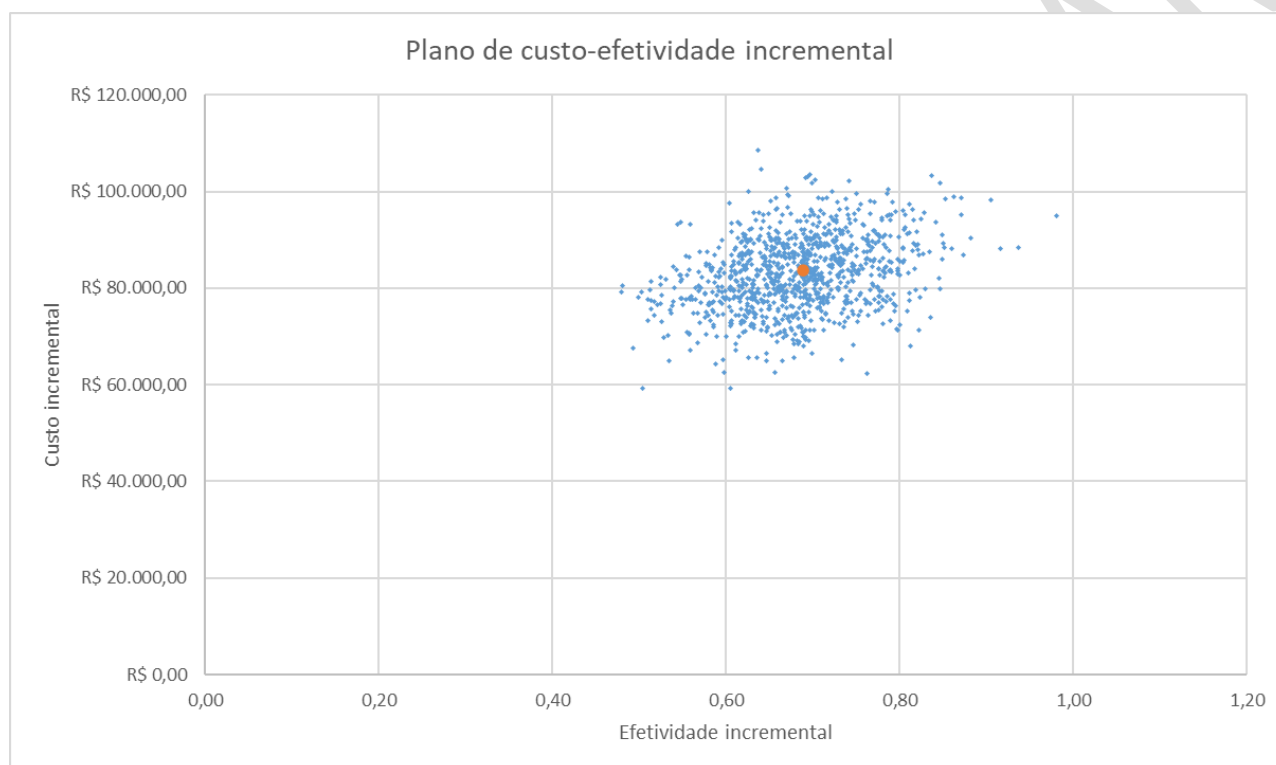


Figura 16. Análise de sensibilidade probabilística. Fonte: Dossiê do demandante.

Os resultados das simulações apontam que nenhum dos 1000 cenários estaria abaixo do limiar de R\$ 35.000,00 por ano de vida ganho. Considerando o potencial de um limiar alternativo de R\$ 105.000,00, haveria um percentual de 11,6% dos cenários com o tratamento sendo custo-efetivo, o que estabelece uma baixa suspeita de impacto da incerteza paramétrica quanto à conclusão do tratamento não ser custo-efetivo em nenhum dos parâmetros estabelecidos pela Conitec. Tanto o dossiê quanto o modelo encaminhado não apresentaram uma curva de aceitabilidade a partir das simulações conduzidas, a qual foi então construída pelos pareceristas com base nos dados encaminhados. De acordo com a curva de aceitabilidade, a disposição a pagar de aproximadamente R\$ 180.000,00 por ano de vida ganho seria o ponto onde todos os cenários passariam a ser mais custo-efetivos em relação à terapia padrão, ou seja, sem interferência de incertezas paramétricas (Figura 17).

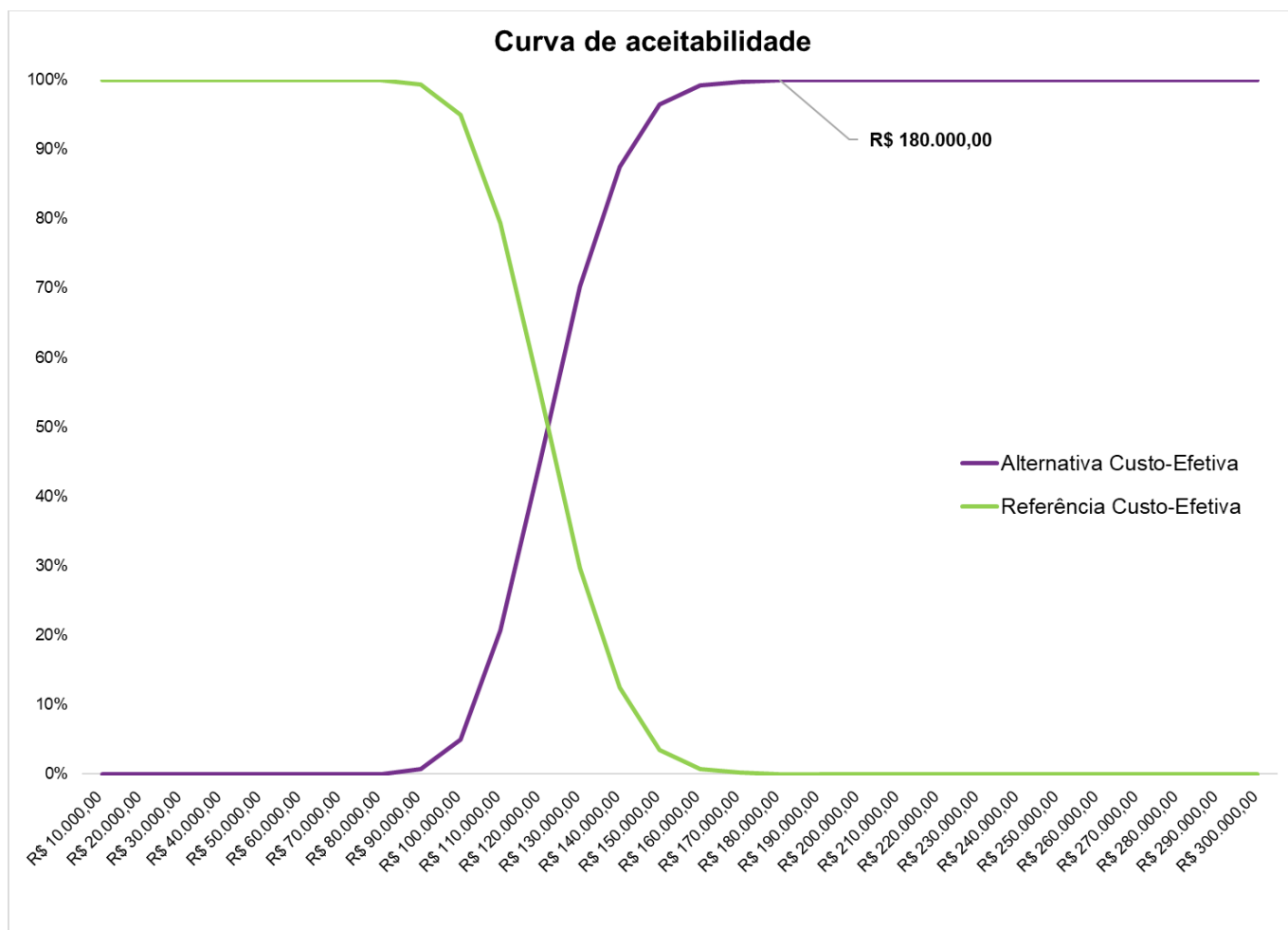


Figura 17. Análise de sensibilidade probabilística.

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do modelo do demandante

Apesar de haver em seu apêndice a indicação de distribuições beta e gama para parâmetros específicos, não é possível estabelecer quais valores das distribuições foram de fato usadas nas simulações citadas, dado que não houve compartilhamento dos códigos em VBA e que não estão presentes escolhas de campos dinâmicos dos sorteios para o resultado da RCEI. Da mesma forma, como citado anteriormente, dada esta limitação, não foi possível reproduzir a análise de sensibilidade probabilística com o desfecho de QALY.

7.1.6 Revisão de parâmetros

Uma série de cenários alternativos foi obtida com os seguintes ajustes sequenciais dos parâmetros: a) atualização dos valores de aquisição de medicamentos; b) Equivalência de atividade da doença de acordo com resposta ao

tratamento; c) Adoção do QALY como parâmetros de efetividade e d) Ausência de fracionamento de doses do belimumabe (Quadro 12).

Quadro 12. Análises de cenários adotando revisão dos parâmetros do modelo de custo-efetividade.

Cenário	Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade	Custo incremental ¹	Efetividade incremental ¹	RCEI ¹
Original (elaborado pelo demandante)	Terapia padrão	R\$ 73.706,20	12,15	-	-	-
	Belimumabe	R\$ 157.491,65	12,84	R\$ 83.785,45	0,69	R\$ 121.745,79
Atualização de preços	Terapia padrão	R\$ 66.037,12	12,15	-	-	-
	Belimumabe	R\$ 152.835,47	12,84	R\$ 86.798,35	0,69	R\$ 126.123,73
Equivalência de atividade com níveis de resposta ²	Terapia padrão	R\$ 65.131,79	12,47	-	-	-
	Belimumabe	R\$ 152.835,47	12,84	R\$ 87.703,68	0,37	R\$ 235.409,26
Adoção do QALY como desfecho ³	Terapia padrão	R\$ 65.131,79	8,06	-	-	-
	Belimumabe	R\$ 152.835,47	8,40	R\$ 87.703,68	0,34	R\$ 256.741,62
Sem fracionamento de doses ⁴	Terapia padrão	R\$ 65.131,79	8,06	-	-	-
	Belimumabe	R\$ 178.344,41	8,40	R\$ 113.212,62	0,34	R\$ 331.415,87

QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

¹ Valores apresentados tendo a opção da terapia padrão sem belimumabe como referência.

² Considera a atualização de preços.

³ Considera a atualização de preços e equivalência de atividade com níveis de resposta.

⁴ Considera a necessidade da dose de média de 650 mg de belimumabe, sendo necessários dois frascos de 400 mg por dose, caso não seja possível seu fracionamento.

Fonte: Elaboração própria

Como observado, todos os cenários alternativos adotados tiveram um impacto na direção de aumento da RCEI, alcançando um valor de até **R\$ 331.415,87 por QALY**, distante dos indicadores de custo-efetividade propostos pela Conitec.

7.2 Impacto orçamentário

Descreve-se neste tópico o resumo e os pontos críticos do modelo de análise de impacto orçamentário (AIO) disponibilizado pelo demandante em seu Dossiê.

7.2.1 Perspectiva da análise

Na análise de impacto orçamentário (AIO), foi igualmente adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora dos serviços em saúde.

7.2.2 Horizonte temporal

A análise assumiu um horizonte temporal de cinco anos, sem adotar taxa de desconto, coerente com as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde.

7.2.3 População Elegível

A população elegível diz respeito à estimativa de 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, ou seja, que não tenham respondido adequadamente ao uso de ao menos dois imunossupressores disponíveis no SUS (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e metotrexato). Para a estimativa do tamanho desta população, 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 de 2017 a 2021.
- Cenário 2: Estimativa de população elegível estimada por meio de dados epidemiológicos da literatura.

Coerente com as recomendações das diretrizes metodológicas, dar-se-á preferência à análise e descrição dos dados referentes ao método da demanda aferida. As estimativas completas adotadas na abordagem epidemiológica estão descritas no documento original de submissão. Para este cenário, o demandante relata ter realizado um levantamento do número de pacientes com APAC de medicamento para o tratamento do LES, considerando os códigos da CID-10 M32.1 e M32.8 e idade igual ou superior a 18 anos solicitando algum medicamento para LES de 2017 a 2021. Com base no crescimento anual médio do período (15,2%), descrito na Tabela 6, estimou-se a população em tratamento do LES para os próximos anos, de 2023 a 2027.

Tabela 6. Estimativa do número de pacientes com LES tratados com medicamentos no SUS de 2017 a 2021 apresentada pelo demandante.

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: Dossiê do demandante.

Sobre a população projetada, foram ainda aplicadas proporções sequenciais de acordo com os critérios da população elegível: 46,99% de pacientes com LES que não apresentam nefrite lúpica ativa grave ou lúpus ativo grave no sistema

nervoso central; 52,02% apresentam anti-DNA positivo e baixo complemento (C3 ou C4), e destes, 65,50% apresentam o escore SELENA-SLEDAI ≥ 10 e, por fim, a premissa de que 1,58% da população de interesse apresente falha terapêutica a pelo menos dois imunossupressores (Tabela 7). Ao longo do horizonte, aplicou-se uma taxa de mortalidade, obtida a partir da média da mortalidade anual para cada faixa etária da Tábua de mortalidade do IBGE, aplicando-se a taxa de mortalidade padronizada para LES adotada no modelo de avaliação de econômica (RR = 2,4 (IC de 95%: 2,3 a 2,5) (83).

Tabela 7. Projeção de pacientes elegíveis de 2023 a 2027 apresentada pelo demandante.

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 ativo grave no sistema nervoso central	35.315	40.682	46.865	53.988	62.193
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 ≥ 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: Dossiê do demandante

Como ponto crítico em relação à estimativa da população elegível, observa-se que, apesar do correto levantamento de dados de APAC para estimativa da população, uma série de proporções foi aplicada posteriormente a estes valores sem a devida consideração das incertezas. Embora a maioria das proporções esteja devidamente referenciada na literatura, considera-se que o baixo percentual de 1,58% de falha aos imunossupressores seja uma premissa muito conservadora. Tal valor foi adotada pela observação de comportamentos nos dados de APAC, contudo, não é consistente com a estrutura adotada no modelo de avaliação econômica, onde se adotam os percentuais de resposta das análises agrupadas dos estudos BLISS (63,21% com belimumabe vs 58,0% com placebo) (87). Por ser um parâmetro de alta sensibilidade na estimativa do tamanho da população, foi aqui considerada em uma análise alternativa pelos pareceristas assumindo-se o percentual de falha citado nos estudos clínicos (42%) (87).

7.2.4 Custos

Os custos dos medicamentos foram os mesmos adotados na análise de custo-efetividade. Contudo, adota-se uma abordagem mais conservadora, onde não foram considerados os custos evitados com hospitalizações, sendo o escopo restrito ao custo de aquisição dos medicamentos (Tabela 8).

Tabela 8. Custo anual de tratamento apresentado pelo demandante.

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
Imunossupressores	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
Imunossupressores	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-

Fonte: Dossiê do demandante

O percentual de divisão de mercado entre as opções de tratamento com a terapia padrão foi coerente com os dados de APAC levantados do SUS. A atualização de preços dos medicamentos, assim como a sensibilidade em relação adoção ou não do fracionamento de doses do belimumabe, foi tratada em cenários alternativos pelos pareceristas.

7.2.5 Cenários avaliados

O modelo estima o impacto orçamentário a partir da comparação dos custos envolvidos em um cenário de referência (sem o novo tratamento incorporado) e um cenário alternativo (com o novo tratamento incorporado). Como cenário adicional, o demandante apresenta o cálculo considerando o levantamento da população por meio da abordagem epidemiológica.

7.2.6 Divisão de mercado (*market share*)

No cenário de referência, 100% da população elegível é tratada com o tratamento padrão, contrapondo-se ao cenário alternativo, onde o belimumabe seria adotado em conjunto com a terapia padrão de forma gradual, aumentando o percentual de pacientes ao longo do tempo conforme taxa de difusão proposta na Tabela 9.

Tabela 9. Estimativa de divisão de mercado e taxa de difusão apresentada pelo demandante.

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: Dossiê do demandante

Não foram apresentados argumentos adicionais ou fontes que dessem suporte da taxa de difusão adotada. Dado que se trata de uma tecnologia em uso associado e com PCDT disponível no SUS, ambos fatores preditores de uma alta taxa de difusão (88), cenários alternativos com uma difusão mais agressiva foram estimados pelos pareceristas.

7.2.7 Resultados

Considerando a estimativa de demanda aferida apresentada pelo demandante, a análise de impacto orçamentário estimou um impacto orçamentário incremental 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 10).

Tabela 2. Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante.

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: Dossiê do demandante

De maneira semelhante, adotando a estimativa pela abordagem epidemiológica, o demandante estima 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. Todavia, após a recondução de cenários alternativos de impacto com as atualizações de custos e incertezas sobre o tamanho da população, observa-se um risco substancial de um impacto orçamentário incremental maior do que aquele estimado pelo demandante, podendo-se alcançar um total de até **R\$ 982.931.213,87** ao final de cinco anos (Tabela 11).

Tabela 3. Cenários com a revisão dos valores do impacto orçamentário incremental de acordo com variações nos cenários de análise.

Ano	Cenário A (caso base do demandante) ¹	Cenário B (atualiza os valores de aquisição) ²	Cenário C (considera a falha de 42%) ³	Cenário D (sem fracionamento) ⁴	Cenário E (considera a incorporação imediata) ⁴
2023	R\$ 2.226.339,00	R\$ 2.226.328,25	R\$ 59.180.877,59	R\$ 72.606.339	R\$ 145.212.678
2024	R\$ 3.205.882,00	R\$ 3.205.865,93	R\$ 85.219.220,90	R\$ 104.551.603	R\$ 167.282.565
2025	R\$ 4.431.746,00	R\$ 4.431.724,43	R\$ 117.805.332,92	R\$ 144.530.029	R\$ 192.706.705
2026	R\$ 5.956.180,00	R\$ 5.956.150,77	R\$ 158.328.058,41	R\$ 194.245.526	R\$ 221.994.886
2027	R\$ 7.841.622,00	R\$ 7.841.583,57	R\$ 208.447.158,07	R\$ 255.734.380	R\$ 255.734.380
Total	R\$ 23.661.769,00	R\$ 23.661.652,94	R\$ 628.980.647,89	R\$ 771.667.875,95	R\$ 982.931.213,87

¹ Cenário A: Estimativas originais apresentadas no dossiê do demandante em seu caso base.

² Cenário B: Estimativas obtidas após a atualização dos custos da terapia padrão.

³ Cenário C: Estimativas do Cenário B, agregado das estimativas obtidas ao considerar a taxa de resposta da terapia padrão na população elegível (58%) nos dados agregados dos estudos BLISS.

⁴ Cenário D: Estimativas do Cenário C, considerando a necessidade da dose de média de 650 mg de belimumabe, sendo necessários dois frascos de 400 mg por dose, caso não seja possível seu fracionamento.

⁵ Cenário E: Estimativas do Cenário D, agregado das estimativas de ausência de taxa de difusão, com 100% da população elegível tratada já no primeiro ano de incorporação.

Fonte: elaboração própria

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A equipe de pareceristas realizou buscas por avaliações compreendendo a recomendação do belimumabe por agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), no período de 28/09/2022 a 07/10/2022. As recomendações encontradas estão apresentadas a seguir, trazendo uma descrição mais detalhada daquelas já incluídas pelo demandante para o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, além de apresentar as avaliações da *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá e do *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia. Não foram encontradas análises de evidências de belimumabe para o tratamento substitutivo ou complementar de pacientes com LES no *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido

O demandante apresentou em seu dossiê recomendação favorável do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, em 2021, quanto à incorporação do belimumabe como terapia adjunta para o tratamento de LES com autoanticorpo positivo, em pacientes com doença em alta atividade.

Após consulta ao documento publicado, ressalta-se que este medicamento é recomendado pelo NICE, nas formulações intravenosa (120 mg e 400 mg) e subcutânea (200 mg) como tratamento complementar para pacientes em alta atividade, apesar do uso do tratamento padrão (AINEs, corticoides, antimaláricos e imunossupressores), apenas quando as seguintes questões forem consideradas (89):

- A alta atividade da doença é definida quando houver, no mínimo, um biomarcador sorológico (anti-DNA dupla fita positivo ou complemento reduzido) e um escore SELENA-SLEDAI ≥ 10 ;
- O tratamento continuará, além de 24 semanas, apenas se o escore SELENA-SLEDAI reduzir quatro pontos ou mais;
- Disponibilizar, pelo fabricante, o belimumabe conforme acordo comercial estabelecido, tornando-o disponível para aquisição com desconto nas duas concentrações de 120 mg e 400 mg intravenoso. Ressalta-se no documento que a proporção do desconto comercial acordado é confidencial e que o paciente tem acesso a um esquema de desconto simples.

O documento de recomendação do NICE destaca ainda que a eficácia do belimumabe a longo prazo, bem como a relação de custo-efetividade estimada ainda permanecem incertas, mas que existe uma necessidade não atendida de tratamento eficaz para os pacientes com LES em alta atividade apesar do uso de tratamento padrão (89).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá

Em 2012, a matéria foi avaliada com recomendação desfavorável ao uso de belimumabe intravenoso 120 mg e 400 mg (posologia 10 mg/kg) para tratamento de pacientes com LES, baseada principalmente nos seguintes aspectos (90):

- Em relação às evidências disponíveis, de forma geral, houve uma resposta ao tratamento significativamente melhor nos pacientes em uso de belimumabe na semana 52, mas que não foi observada na semana 76. O benefício clínico do belimumabe foi considerado incerto devido à heterogeneidade dos resultados entre os ensaios clínicos avaliados e à falta de diferenças estatísticas entre os grupos em desfechos importantes para os pacientes, como qualidade de vida e redução na dose de prednisona;
- Devido ao benefício clínico incerto do belimumabe para pacientes com LES, não foi possível avaliar adequadamente a relação de custo-efetividade do medicamento, e considerou-se que o custo incremental por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) poderia ser maior que \$ 112.883,00 dólares, reportados pelo fabricante.

Em 2018, o CADTH publicou uma revisão sobre eficácia clínica, custo-efetividade e diretrizes do belimumabe intravenoso e subcutâneo em adição ao tratamento padrão para LES, destacando que foram considerados novos estudos publicados e uma reavaliação quanto a manter ou alterar o entendimento prévio descrito no relatório de 2012 (91).

Em relação à eficácia clínica do medicamento, a maioria dos resultados positivos encontrados foram relacionados especificamente à semana 52 de tratamento e não à semana 76 de tratamento. Além de preocupações quanto ao risco de viés, foi destacado que a maioria dos estudos primários consideraram pacientes com LES moderado a grave, limitando a extrapolação dos resultados para pacientes com LES leve a moderado (91).

Dessa forma, considerou-se que o impacto do tratamento com belimumabe para pacientes com LES poderia ser positivo, mas ainda incerto, em relação tanto à eficácia clínica quanto ao custo-efetividade, semelhante ao descrito no relatório anterior de 2012, particularmente para pacientes com LES leve a moderada e em relação aos desfechos tardios (além da semana 52 de tratamento). Foi enfatizada a importância de novos estudos para uma melhor compreensão dessas lacunas, de modo a auxiliar em futuras decisões (91).

Scottish Medicines Consortium (SMC), Escócia (92):

O SMC, após resubmissão, recomendou em 2017 o belimumabe intravenoso 120 mg e 400 mg (posologia 10 mg/kg) para o tratamento complementar de pacientes com LES em alta atividade da doença, apesar do tratamento padrão, sob as seguintes restrições:

- Pacientes com evidência sorológica de atividade da doença (anti-DNA dupla fita positivo e complemento reduzido) e um escore SELENA-SLEDAI ≥ 10 .

Considerou-se que o belimumabe, adicionalmente ao tratamento padrão, modestamente aumenta o controle da doença em pacientes com LES e que essa recomendação está condicionada à disponibilidade contínua de programa (exemplo: *Patient Access Scheme – PAS*), no qual o fabricante ofereça um desconto simples no custo do medicamento (com valor definido sob sigilo comercial), melhorando a sua relação de custo-efetividade ou ainda disponibiliza o belimumabe em um preço tabelado equivalente ou inferior.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar tecnologias para o 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 imunossuppressores prévios. A busca foi realizada no dia 19 de setembro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Lupus Erythematosus, Systemic | Phase 3, 4;
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (Systemic lupus erythematosus) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se cinco tecnologias para tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES ativa (Quadro 13). Cabe ressaltar que, com vistas a não restringir a identificação de potenciais tecnologias para uso em pacientes com LES ativo, a busca considerou tecnologias disponíveis para a doença ativa, em qualquer grau de atividade, não se restringindo falha terapêutica a dois imunossuppressores prévios.

Não foram identificadas tecnologias específicas para LES com alto grau de atividade apesar da terapia padrão, que apresentem falha terapêutica a dois imunossuppressores prévios.

Quadro 13. Medicamentos potenciais para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES ativa.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para LES ativa, como tratamento adjuvante
Anifrolumabe	Antagonista do receptor de interferon tipo I	Subcutâneo e Intravenoso	Fase 3 ^{a,b}	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> registrado
Dapirolizumabe pegol	Inibidor de ligante de CD40	Intravenoso	Fase 3 ^b	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro
Litifilimab	Inibidor da proteína 4C do domínio da lectina tipo C	Subcutâneo e Intravenoso	Fase 3 ^b	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro
Obinutuzumabe	Inibidor de CD20 de antígeno de linfócito B	Intravenoso	Fase 3 ^b	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro
Telitacicept	inibidor do ligante estimulador de linfócitos B; Inibidor do ligante 13 do fator de necrose tumoral	Subcutâneo	Fase 3 ^{b,c}	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro

Fontes: Cortellis™ da *Clarivate Analytics*; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov.
Atualizado em novembro de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*;

^a Completo

^b Recrutando

^c Ativo, não recrutando

O anifrolumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-receptor de interferon tipo I, desenvolvido para infusão subcutânea e intravenosa. Nos Estados Unidos (EUA), foi aprovado em 30 de julho de 2021, sendo indicado para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) moderado a grave que estejam recebendo terapia padrão. Na União Europeia (EU) foi aprovado em 14 de fevereiro de 2022, sendo indicado como terapia complementar para o tratamento de pacientes adultos com LES moderado a grave, ativo com autoanticorpos positivos, apesar da terapia padrão. No Brasil, o medicamento recebeu registro pela Anvisa em 5 de setembro de 2022, sendo indicado para o tratamento de pacientes adultos com LES moderado a grave, positivo para autoanticorpos, em adição à terapia padrão.

No *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) foi localizado uma avaliação “encerrada” do anifrolumabe para o tratamento de LES positivo para autoanticorpos ativos, com a justificativa de que não foi possível fazer uma recomendação sobre o medicamento, devido a empresa fabricante não ter fornecido evidências necessárias, devendo a análise ser retomada se houver decisão da empresa de apresentar tais evidências.

O dapirolizumabe pegol é um fragmento de anticorpo anti-CD40L humanizado, peguilado que está sendo desenvolvido para o tratamento potencial de LES. Em agosto de 2020, um estudo multicêntrico, randomizado,

duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, de atribuição paralela, quádruplo, de fase 3 (NCT04294667) foi iniciado para avaliar o dapirolizumabe pegol em pacientes com LES ativo de moderada a grave, apesar do padrão de tratamento estável. Os desfechos primários foram a obtenção da resposta da *British Isles Composite Lupus Assessment* (BICLA) na semana 48. A previsão de término do estudo é abril de 2024. Ainda não há resultados preliminares disponíveis.

O litifilimab é um anticorpo monoclonal humanizado de isotipo de imunoglobulina G (IgG1), anti-BDCA2, que está em desenvolvimento para o potencial tratamento por via subcutânea e intravenosa de LES. Dois estudos de fase 3 (NCT04895241; NCT04961567) randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, multicêntricos, paralelos foram iniciados em maio de 2021 e julho de 2021 para avaliar a segurança e eficácia do litifilimab em pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico ativo (LES) que estavam recebendo terapia padrão de tratamento de lúpus para reduzir a atividade da doença. O desfecho primário foi a porcentagem de participantes que atingiram um índice de resposta ao LES (SRI-4) na semana 52. Ainda não há resultados preliminares disponíveis. A previsão de término dos estudos é setembro e novembro de 2025.

O obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de isotipo de imunoglobulina G (IgG1), anti-CD20, já registrado no FDA, EMA e Anvisa para outras indicações. Um estudo multicêntrico de fase 3 (NCT04963296), randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi iniciado em outubro de 2021 para avaliar a eficácia e a segurança do obinutuzumabe em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ativo e autoanticorpo-positivo que são tratados com terapia padrão. O desfecho primário foi a porcentagem de participantes que atingiram um índice de resposta ao LES (SRI-4) na semana 52. Ainda não há resultados preliminares disponíveis. A previsão de término do estudo é junho de 2026.

O telitacicept é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, uma proteína de fusão receptor-anticorpo estimulador de linfócitos B humanos, que está em desenvolvimento para o tratamento subcutâneo de LES. Em julho de 2019, um estudo de fase 3 de grupo paralelo, randomizado, duplo-cego (NCT04082416) foi iniciado na China para avaliar a segurança e eficácia do telitacicept combinado com a terapia padrão em pacientes com LES moderado a grave, tendo como desfecho primário o índice de resposta ao LES (SRI-4) em 52 semanas. Os dados demonstraram que o grupo de tratamento medicamentoso apresentou índice SRI-4 de 82,4% em comparação com 38,1% no grupo placebo e índice SRI-4 sem resposta de 67,1% em comparação com 32,7% no grupo placebo. Em abril de 2021, o medicamento foi lançado na China.

Em junho de 2022 nos EUA, um estudo de fase 3 (NCT05306574) multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi planejado para iniciar para avaliar a eficácia e segurança do telitacicept no

tratamento de lúpus eritematoso sistêmico ativo moderada a grave. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que obtiveram resposta no SRI-4. A previsão de término é setembro de 2025. Em abril de 2020, o FDA concedeu a designação “fast track” para o telitacicept, para o tratamento de LES.

10. IMPLEMENTAÇÃO

O ponto mais importante relacionado à implementação do tratamento com belimumabe diz respeito ao fato de se tratar de uma apresentação de uso intravenoso. De acordo as informações da bula do fabricante, o produto deve ser reconstituído e diluído antes da administração, onde deve ser infundido durante o período de uma hora. Tal administração deve ser feita por um profissional de saúde preparado para tratar reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia e os pacientes devem ser monitorados durante e por um período apropriado após sua administração (29). É preciso que, em uma possível incorporação, a elaboração das diretrizes clínicas preveja a organização da rede de atenção para esta questão.

Associado à implementação, destaca-se também o fato de todos os cenários de custo submetidos considerarem a possibilidade de fracionamento e compartilhamento das doses de belimumabe, dado que cada frasco possui um total de 400 mg e a dose média faz uso de aproximadamente 650 mg. Como demonstrado neste Relatório, a impossibilidade de implementação do compartilhamento de dose implica um incremento de custos significativos ao tratamento.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas sobre a eficácia e a segurança belimumabe IV 10mg/kg para o tratamento de adultos com LES ativo quando comparado ao placebo em associação à terapia padrão foram provenientes de cinco ECRs multicêntricos. No que se refere à eficácia (Qualidade da evidência: muito baixa a moderada), o belimumabe foi significativamente superior na resposta clínica, controle da atividade da doença, redução da dose necessária de prednisona e menor frequência de recidivas da doença. Por outro lado, não houve diferenças nos resultados encontrados para os desfechos de tempo até a primeira recidiva, dano ao órgão e qualidade de vida relacionada à saúde. O perfil de segurança também se mostrou similar em ambos os grupos (Qualidade da evidência: baixa a moderada).

Como avaliação econômica, o demandante adotou em seu caso base uma análise de custo-efetividade, pautado no desfecho de anos de vida ganhos (AVG). Não foi justificada a priorização deste desfecho em vez dos anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e a técnica de custo-utilidade, como preconizam as diretrizes metodológicas de avaliação econômica em saúde. Como resultado, o belimumabe se apresenta como uma estratégia mais cara, porém mais efetiva do que a terapia padrão disponível no SUS, obtendo-se uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 121.742,91 por cada ano de vida ganho (AVG) ou R\$ 144.309,95 por cada ano de vida ajustados pela qualidade (QALY). Em ambos os desfechos, seria necessária uma redução de 53,1% ou 53,8% do preço proposto para alcançar o limiar de referência de custo-efetividade adotado pela Conitec por AVG ou por QALY, respectivamente. Na hipótese de limiares

alternativos, seria necessária uma redução de 10,2% ou 12,5% do preço proposto para alcançar um valor de até três vezes o limiar de referência de custo-efetividade adotado pela Conitec por AVG ou por QALY, respectivamente. Neste último limiar, a análise de sensibilidade afasta o impacto da incerteza paramétrica sobre as conclusões do caso base, dado que apenas 11,6% dos cenários simulados teria o belimumabe como um tratamento sendo custo-efetivo. De forma consistente, a curva de aceitabilidade apresenta o belimumabe como a opção mais custo efetiva em todos os cenários a partir de uma disposição a pagar de aproximadamente R\$ 180.000,00 por AVG. Contudo, foram identificadas importantes incertezas estruturais e paramétricas no modelo encaminhado, as quais poderiam prejudicar a validade da estimativa de eficiência do tratamento proposto, podendo alcançar uma RCEI de até R\$ 331.415,87 por QALY.

Em relação ao impacto orçamentário, adotou-se adequadamente uma abordagem de demanda aferida a partir do levantamento de dados de medicamentos solicitados no SUS. Em seu caso base, o demandante projetou um impacto orçamentário incremental anual médio de aproximadamente R\$ 4,7 milhões, somando um total de R\$ 23.661.769,00 ao final de cinco anos. Contudo, foram identificadas incertezas importantes no modelo proposto. Destaca-se o baixo valor adotado para o parâmetro de falha ao tratamento padrão (1,58%). Na hipótese de valores maiores de falha, conforme relatos dos ensaios clínicos analisados (resposta de 58% na terapia padrão), observa-se um alto impacto nas estimativas obtidas, saindo de uma média anual de R\$ 4,7 milhões para um valor médio de aproximadamente R\$ 125 milhões, somando um total de R\$ 628.980.647,89 ao final de cinco anos. Um segundo ponto crítico diz respeito ao custo do tratamento assumindo a possibilidade de fracionamento e compartilhamento de doses. A ausência de fracionamento e consequente perda de aproximadamente 150 mg por cada dose aplicada seria capaz de elevar o impacto orçamentário incremental para uma média anual de aproximadamente R\$ 157 milhões, somando uma total de R\$ 771.667.876 ao final de cinco anos. Por fim, a ausência de fracionamento associada à ausência de uma taxa de difusão (incorporação imediata da população elegível) implicaria em um impacto incremental de um total de R\$ 982.931.213,87 ao final de cinco anos. Tais considerações apontam que além de incertezas paramétricas, é essencial que a Conitec considere os elementos de implementação ou não do fracionamento durante a administração do belimumabe em sua discussão.

No âmbito das experiências internacionais encontradas, o belimumabe está recomendado para o tratamento da LES pelo NICE (formulações intravenosa de 120 mg e 400 mg e subcutânea de 200 mg) e o SMC (formulação intravenosa de 120 mg e 400 mg), especificamente nos casos com alta atividade da doença – presença de pelo menos um biomarcador sorológico (anti-DNA dupla fita positivo ou complemento reduzido) e um escore SELENA-SLEDAI ≥ 10 . Foram apresentadas, também, ponderações quanto aos custos – incluindo a garantia do desconto comercial acordado e a disponibilidade contínua do PAS ou de um preço equivalente ou inferior – e critérios de interrupção – continuidade do tratamento além de 24 semanas, apenas diante de uma redução de pelo menos quatro pontos no escore SELENA-SLEDAI. Por outro lado, embora reconheça que o tratamento com belimumabe poderia ser positivo para pacientes com LES, o CADTH foi desfavorável à sua recomendação, levando em consideração as incertezas devido ao risco de viés e à ausência de evidências para desfechos tardios.

Caso o belimumabe seja incorporado no SUS, será necessária a revisão do PCDT de modo a considerar a organização da rede de atenção, tendo em vista a necessidade de profissionais de saúde preparados para lidar com eventuais reações de hipersensibilidade e disponíveis por todo o período demandado para a reconstituição, diluição e infusão, além do monitoramento dos pacientes após a administração do medicamento. Outro aspecto crítico seria garantir a logística de fracionamento e compartilhamento das doses de belimumabe.

Sendo assim, embora haja uma necessidade não atendida de tratamento para os pacientes com LES em alta atividade apesar do uso de tratamento padrão, permanecem preocupações quanto às evidências clínicas e econômicas, consonante com o Relatório de Recomendação anterior (nº 344/2018), além de desafios na implementação e incertezas decorrentes do fracionamento de doses.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 13/09/2022 a 23/09/2022. Ao todo, 193 pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos.

A participante inicia o seu relato informando não possuir vínculo com a indústria farmacêutica e que se encontra em Toledo, Paraná. Ela tem 28 anos de idade e recebeu o diagnóstico de LES há aproximadamente quatro anos. Segundo ela, o diagnóstico foi feito durante a sua gestação, quando teve fortes dores articulares cuja localização variava. Pelo que pôde perceber, o processo de chegada ao diagnóstico foi rápido e, logo após, a paciente iniciou o tratamento medicamentoso com hidroxiquina e corticoide. A dose inicial de corticoide prescrita foi de 20 mg até o momento do nascimento de seu filho. Duas semanas após o parto, ela começou a fazer uso do metotrexato em função do retorno das dores, que haviam cessado com o uso da hidroxiquina e do corticoide. Ela reforça que a diminuição das dores só ocorreu após um mês de uso do medicamento e que só com três meses de uso, as dores pararam por completo.

Quatro meses depois, porém, ela teve uma nova crise e passou a utilizar a leflunomida. A seguir, ela apresenta os resultados de alguns exames. Nos primeiros sete meses (de setembro de 2018 a abril de 2019), a paciente estava em uso de hidroxiquina e corticoide. A seguir, passou a fazer uso do metotrexato, com o qual permaneceu entre maio e agosto de 2019, tendo parado de utilizá-lo devido à ocorrência de infecções urinárias que levavam a idas recorrentes ao pronto-socorro. Em setembro de 2019, passou a utilizar a leflunomida, mas teve efeitos adversos no fígado, tendo sido necessária a diminuição da dosagem.

No final de 2019, percebeu-se que, mesmo com a melhora hepática, as inflamações permaneciam. Com isso, foi prescrito o belimumabe, com o qual a paciente iniciou o tratamento em maio de 2020, com a aplicação de três doses de

ataque. Vale ressaltar que quando começou a usar o belimumabe, a paciente continuava em uso de corticoide (prednisona), metrotexato e leflunomida. Com respeito aos efeitos adversos dos medicamentos, destaca os seguintes:

- Corticoide: inchaço, fadiga e baixa autoestima.
- Metrotexato: queda de cabelo, baixa autoestima, ânsia de vômito, dor de estômago e mal-estar.
- Leflunomida: alterações em exames do fígado.

Em 23 de junho de 2020, a paciente faz novos exames, que, de acordo com ela, mostrariam os primeiros efeitos do belimumabe. No mês de setembro daquele ano, foram percebidas algumas alterações nos exames, mas, ainda assim, foi possível interromper o uso de corticoide em dezembro de 2020. A participante afirma não ter identificado qualquer efeito adverso ligado ao belimumabe e cita como mudanças positivas relacionadas ao medicamento o retorno a atividades físicas de maior intensidade, redução da fadiga e do inchaço, ausência de dor articular e da necessidade de buscar o pronto-socorro.

Em seguida, ela traz o caso da representante suplente, que teve a doença iniciada em maio de 2010, tendo apresentado fadiga, cansaço e dores excessivas nas articulações. Mais especificamente, apresentou manifestações na pele, erupção cutânea no rosto em formato de borboleta, inflamação no revestimento dos pulmões e do coração, artrite, hipertensão pulmonar e alterações de circulação nas extremidades. A paciente fez uso de diversos imunossupressores, que se mostraram sem eficácia ou com efeitos colaterais, entre eles ciclofosfamida venosa, micofenolato de mofetil, azatioprina, leflunomida e metotrexato, além de ter apresentado dificuldade de desmame do corticoide.

A administração do belimumabe foi feita, inicialmente, entre agosto e outubro de 2015, quando foi interrompida e só foi retomada em janeiro de 2020. Após o uso do medicamento em avaliação, a representante suplente percebeu uma melhora na disposição, mais energia e firmeza nas mãos, melhoras no escore da vida e coloca que hoje faz hidroginástica e consegue andar um pouco mais com menos fadiga.

Logo após essa colocação, é perguntado à participante se ela só faz uso do belimumabe e ela responde que também faz uso da hidroxicloroquina e de meio comprimido de leflunomida. De todo modo, como foi feita uma redução deste último medicamento, a expectativa é de que apenas permaneça em uso da hidroxicloroquina junto ao belimumabe. A seguir, questiona-se sobre a sua percepção de melhora na qualidade de vida. Quanto a isso, a paciente traz que as mudanças foram significativas, sobretudo em relação à fadiga e crescimento capilar. Afirma ainda que com o belimumabe conseguiu retornar à sua rotina anterior à descoberta do LES. Além disso, foi importante a redução do número de medicações, visto que com o belimumabe precisa apenas fazer a infusão a cada 28 dias.

O Plenário traz, ainda, uma questão acerca da aplicação do medicamento, mais especificamente se ela usa todo o medicamento que é fornecido para ela, se há alguma sobra e, em caso positivo, se ela compartilha o medicamento com mais algum paciente. Ela responde que faz a infusão em uma clínica e que não possui essa informação.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 11ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES com alto grau de atividade apesar da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dois imunossuppressores prévios. Considerou-se as limitações e as incertezas das evidências, particularmente no que se refere ao impacto orçamentário, tendo em vista o parâmetro de falha terapêutica e o pressuposto de fracionamento das doses, além de preocupações operacionais relacionadas à organização dos serviços para a sua implementação.

13. REFERÊNCIAS

1. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, Svenungsson E, Peterson J, Clarke AE, Ramsey-Goldman R. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Sep;17(9):515-532.
2. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 25;2(2):CD010668.
3. 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 (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1945-1961.
4. Nakashima CA, Galhardo AP, Silva JF, Fiorenzano GR, Santos AB, Leite MF, Nogueira MA, Menolli PV, Menolli RA. Incidence and clinical-laboratory aspects of systemic lupus erythematosus in a Southern Brazilian city. *Rev Bras Reumatol*. 2011 May-Jun;51(3):231-9.
5. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002;11(8):528-32.
6. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, Ferraz MB. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):594-7.
7. Klumb EM, Scheinberg M, Souza VA, Xavier RM, Azevedo VF, McElwee E, Restrepo MR, Monticielo OA. The landscape of systemic lupus erythematosus in Brazil: An expert panel review and recommendations. *Lupus*. 2021 Sep;30(10):1684-1695.
8. Fatoye F, Gebrye T, Mbada C. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2022 Dec;42(12):2097-2107.
9. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2344-2358.

10. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 1;56(suppl_1):i67-i77.
11. Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, Signorini V, Trentin F, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Jan;40(1):4-14.
12. Gualtierotti R, Biggioggero M, Penatti AE, Meroni PL. Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010 Nov;10(1):3-7.
13. Dennis GJ. Belimumab: a BLYS-specific inhibitor for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Jan;91(1):143-9.
14. Kwon OC, Park JH, Lee SW, Song JJ, Park YB, Park MC. Worse Renal Presentation and Prognosis in Initial-Onset Lupus Nephritis than Early-Onset Lupus Nephritis. *Yonsei Med J*. 2020 Nov;61(11):951-957.
15. Castrejón I, Tani C, Jolly M, Huang A, Mosca M. Indices to assess patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;32(5 Suppl 85):S-85-95.
16. Kalunian KC, Urowitz MB, Isenberg D, Merrill JT, Petri M, Furie RA, et al. Clinical trial parameters that influence outcomes in lupus trials that use the systemic lupus erythematosus responder index. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):125-33.
17. Ohmura K. Which is the best SLE activity index for clinical trials? *Mod Rheumatol*. 2021 Jan;31(1):20-28.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2013/lupus-eritematoso-sistemico-pcdt.pdf/view>>. Acesso em 25 de setembro de 2022.
19. Wozniacka A, McCauliffe DP. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(1):1-11.
20. Kirou KA, Boumpas DT. Systemic glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. *Dubois Lupus Erythematosus*. 2007; 7ed:1175-97.
21. McCune WJ, Marder ME, Riskalla M. Immunosuppressive drug therapy. *Dubois Lupus Erythematosus*. 7th ed; 2007. p. 1198-1224.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório Conitec nº 344: Belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_belimumabe_lupuseritematososistemico.pdf> Acesso em 3 de outubro de 2022.
23. Borba HH, Wiens A, de Souza TT, et al. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. *BioDrugs*. 2013 Apr;28(2):211-28.

24. Kandala NB, Connock M, Grove A, et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3(7).
25. Wei LQ, Liang YG, Zhao Y, et al. Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Clin Ther*. 2016 May;38(5):1134-40.
26. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF, & BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2011 63(12), 3918–3930.
27. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune WJ, Chevrier M, Ryel J, et al. Association of plasma B-lymphocyte stimulator (BLyS) levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58:2453–9.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro Anvisa: Benlysta (belimumabe) 2012 [Internet]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351699419201015/?nomeProduto=benlysta>>. Acesso em 3 de outubro de 2022.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Benlysta® [Internet]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BENLYSTA>>. Acesso em 03 de outubro de 2022.
30. 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;78(6):736-45.
31. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808.
32. Kalunian KC, Urowitz MB, Isenberg D, Merrill JT, Petri M, Furie RA, et al. Clinical trial parameters that influence outcomes in lupus trials that use the systemic lupus erythematosus responder index. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):125-33.
33. Strand V, Gladman D, Isenberg D, Petri M, Smolen J, Tugwell P. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. *Outcome Measures in Rheumatology*. *Lupus*. 2000;9(5):322-7.
34. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31.
35. 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.

36. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Wei JCC, Tegzova D, Stohl W, de Toledo RA, et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(2):e122-e30.
37. 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 Rheumatol*. 2021;74(1):112-23.
38. Bangert E, Wakani L, Merchant M, Strand V, Touma Z. Impact of belimumab on patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus: review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:1-7.
39. Birt J, Wu J, Griffing K, Bello N, Prinic N, Winer I, et al. Corticosteroid and Opioid Use Remain High in Systemic Lupus Erythematosus Patients Receiving Biologic Therapy: A Retrospective Claims Database Analysis. *Arthritis and Rheumatology*. 2020;72(SUPPL 10):502-3.
40. Borba HH, 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;28(2):211-28.
41. Boyce EG, Fusco BE. Belimumab: review of use in systemic lupus erythematosus. *Clin Ther*. 2012;34(5):1006-22.
42. 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.
43. Cheng H, Zhang XY, Yang HD, Yu Z, Yan CL, Gao C, et al. Efficacy and safety of belimumab/low-dose cyclophosphamide therapy in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2022;13:911730.
44. Chiang HY, Guo ZA, Wu TW, Peng TR. Efficacy and safety of belimumab therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2022;31(6):666-73.
45. 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: A Continuation of a Seventy-Six-Week Phase III Parent Study in the United States. *Arthritis and Rheumatology*. 2018;70(6):868-77.
46. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014;41(2):300-9.
47. Huang SP, Snedecor SJ, Nanji S, Lloyd E, Bell CF. Real-World Effectiveness of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review. *Rheumatol Ther*. 2022;9(4):975-91.
48. Joy A, Muralidharan A, Alfaraj M, Shantharam D, Cherukuri ASS, Muthukumar A. The Role of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(6):e25887.
49. Kaegi C, Steiner UC, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of belimumab in treating immune-mediated disorders. *Allergy*. 2021;76(9):2673-83.

50. Kandala NB, Connock M, Grove A, Sutcliffe P, Mohiuddin S, Hartley L, et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3(7).
51. 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*. 2017;27(1):112-9.
52. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, 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.
53. 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.
54. Miyazaki Y, Nakayamada S, Sonomoto K, Kawabe A, Inoue Y, Okubo N, et al. Efficacy and safety of belimumab during maintenance therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):3614-26.
55. Oon S, Huq M, Godfrey T, Nikpour M. Systematic review, and meta-analysis of steroid-sparing effect, of biologic agents in randomized, placebo-controlled phase 3 trials for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):221-39.
56. Rendas-Baum R, Baranwal N, Joshi AV, Park J, Kosinski M. Psychometric properties of FACIT-Fatigue in systemic lupus erythematosus: a pooled analysis of three phase 3 randomised, double-blind, parallel-group controlled studies (BLISS-SC, BLISS-52, BLISS-76). *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):33.
57. 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;39(7):1479-506.e45.
58. Singh J, Shah N, Mudano A. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2021; (2). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010668.pub2>>.
59. 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 (Hoboken)*. 2019;71(6):829-38.
60. 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.
61. 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*. 2019;30(2):313-20.

62. Tanaka Y, Bass D, Chu M, Egginton S, Ji B, Struemper H, et al. Efficacy and safety of intravenous belimumab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A subgroup analysis of a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2019;29(3):452-60.
63. 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.
64. Tao MJ, Cheng P, Jin LR, Zhou J, Shi W, Peng H, et al. The safety and efficacy of biologic agents in treatment of systemic lupus erythematosus: A network meta-analysis. *Pak J Med Sci*. 2019;35(6):1680-6.
65. Tian J, Luo Y, Wu H, Long H, Zhao M, Lu Q. Risk of adverse events from different drugs for SLE: A systematic review and network meta-analysis. *Lupus Science and Medicine*. 2018;5(1).
66. Trentin F, Gatto M, Zen M, Maddalena L, Nalotto L, Saccon F, et al. Effectiveness, Tolerability, and Safety of Belimumab in Patients with Refractory SLE: a Review of Observational Clinical-Practice-Based Studies. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2018;54(2):331-43.
67. Urowitz MB, Aranow C, Asukai Y, Bass DL, Bruce IN, Chauhan D, et al. Impact of Belimumab on Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022.
68. 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).
69. 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*. 2019;78(3):372-9.
70. van Vollenhoven RF, Navarra SV, 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 (Oxford)*. 2020;59(2):281-91.
71. 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.
72. 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.
73. Wei LQ, Liang YG, Zhao Y, Liang HT, Qin DC, She MC. Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Clin Ther*. 2016;38(5):1134-40.
74. Xie W, Huang H, Zhan S, Zhang Z. Risk of psychiatric disorders and all-cause mortality with belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1).

75. Xu Y, Xu JW, Wang YJ, Tung TH, Chien CW. Belimumab combined with standard therapy does not increase adverse effects compared with a control treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2022;109:108811.
76. 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;8(1).
77. Zhang J, Liu X, Xu Y, Li H, Xu Y. Efficacy and safety of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *World Academy of Sciences Journal*. 2022;4(2).
78. Schünemann R, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation: GRADE*; 2013.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2014. 132 p. Available from: http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Avaliacao_Economica.pdf
80. Otten, T., Riemsma, R., Wijnen, B. et al. Belimumab for Treating Active Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics* 40, 851–861 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40273-022-01166-2>
81. CADTH. Pharmacoeconomic 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. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564632/>>.
82. Pierotti F, Palla I, Treur M, Pippo L, Turchetti G. Assessment of the Economic Impact of Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus in the Italian Setting: A Cost-Effectiveness Analysis. *PLoS One*. 2015 Oct 21;10(10):e0140843.
83. 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.
84. Santos FMM, Borges MC, Correia MITD, Telles RW, Lanna CCD. Avaliação do estado nutricional e da atividade física em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2010, v. 50, n. 6, pp. 631-638.
85. Teh P, Zakhary B, Sandhu VK. The impact of obesity on SLE disease activity: findings from the Southern California Lupus Registry (SCOLR). *Clin Rheumatol*. 2019 Feb;38(2):597-600.
86. Sakamoto AP, Silva CA, Silva MFCD, Lopes AS, Russo GCS, Sallum AME, Koza K, Bonfá E, Saad-Magalhães C, Pereira RMR, Len CA, Terreri MT. Initial digital vasculitis in a large multicenter cohort of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017 Nov-Dec;57(6):583-589.

87. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, Zhong ZJ, Freimuth W. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1343-9.
88. Schneiders RE, Ronsoni RM, Sarti FM, Nita ME, Bastos EA, Zimmermann IR, Ferreira FF. Factors associated with the diffusion rate of innovations: a pilot study from the perspective of the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica.* 2016 Oct 10;32(9):e00067516.
89. National Institute for Health and Care Excellence, 2021. Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. Technology appraisal guidance TA752. December 2021.
90. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012. The Canadian Drug Expert Committee (CEDEC). Common Drug Review. CDEC Final Recommendation Belimumabe (Benlysta – GlaxoSmithKline Inc. for Systemic Lupus Erythematosus). April 2012.
91. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018. Belimumab treatment for adults with systemic lupus erythematosus: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa: CADTH; (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal). May 2018.
92. Scottish Medicines Consortium, 2017. belimumab, 120mg and 400mg powder for concentrate for solution for infusion (Benlysta®). SMC No. (775/12). April 2017.
93. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods.* 2021;12(1):55-61.
94. Cates C EWS. Visual Rx Version 3. EBM Web Site.

14. APÊNDICES

APÊNDICE 1. Identificação da evidência e Processo de seleção.

As bases de dados utilizadas como fontes de evidências foram as mesmas do demandante: 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. Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da leitura das referências dos estudos incluídos e Google Scholar. A base de dados de registros de ECRs, Clinicaltrials (<https://clinicaltrials.gov/>) foi acessada para verificar dados publicados e não publicados dos estudos.

Dois pareceristas conferiram as estratégias de buscas do demandante. Uma vez que as estratégias de buscas foram elaboradas adequadamente, os pareceristas refizerem as buscas nas bases de dados indicadas sem filtros de base por tipo de estudo. O demandante utilizou filtro de buscas para tipo de estudos, no entanto, os pareceristas optaram por não utilizar filtros de buscas. As estratégias utilizadas foram:

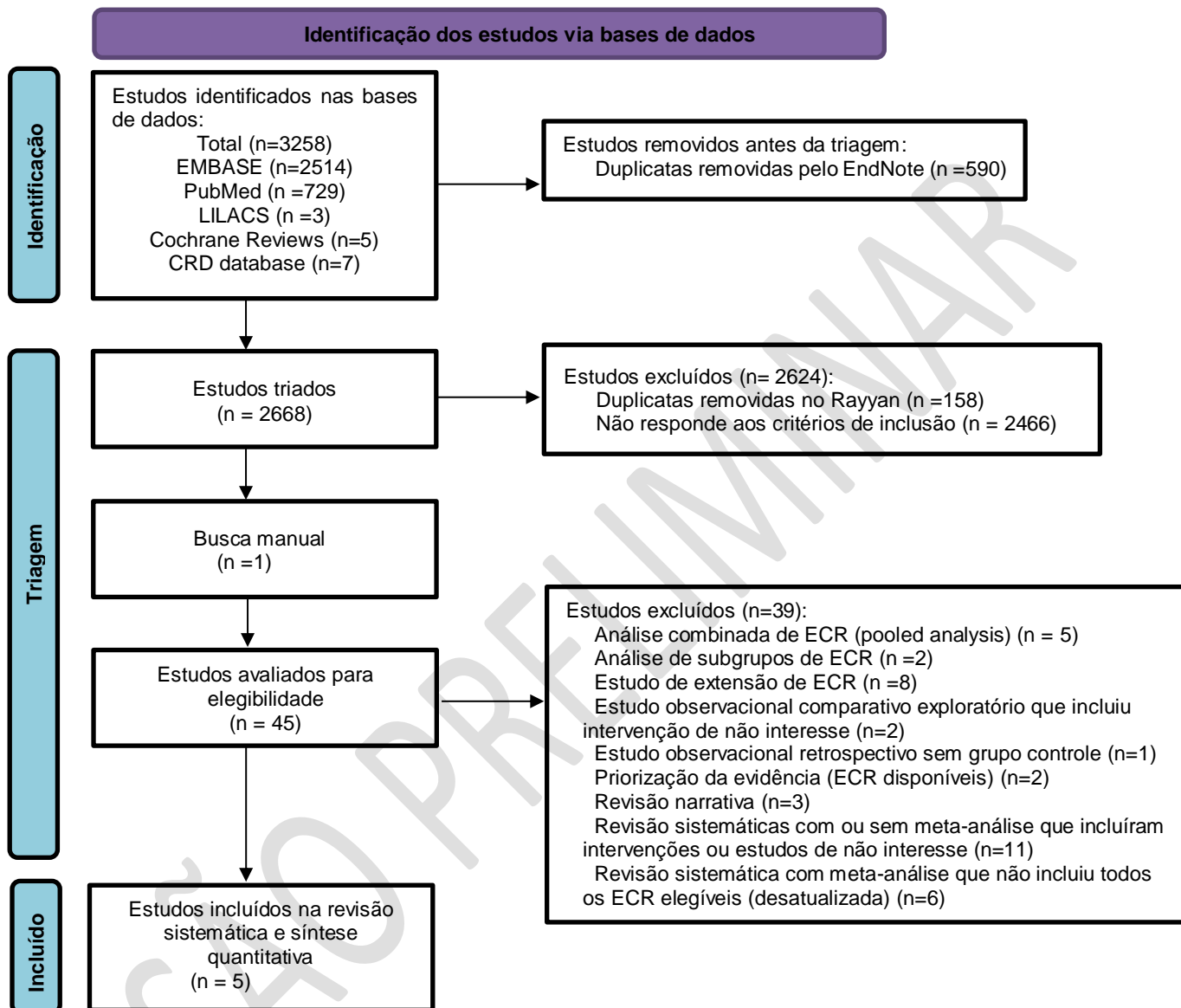
Quadro 13. Estratégias de busca reproduzidas pelos pareceristas.

Base de dados	Estratégia de busca utilizada	Total recuperado, n
MedLine via 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" AND "belimumab" [Supplementary Concept] OR "belimumab" OR "BEL114333" OR "HGS1006" OR "LymphoStat-B" OR "Benlysta"	729
EMBASE	('systemic lupus erythematosus'/exp OR 'systemic lupus erythematosus' 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	2514

	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') AND ('belimumab'/exp OR 'belimumab' OR 'benlysta' OR 'gsk 1550188' OR 'gsk1550188' OR 'hgs 1006' OR 'hgs1006' OR 'lymphostat b')	
LILACS	("Lupus Erythematosus, Systemic" OR "Lupus Eritematoso Sistémico" OR "Lúpus Eritematoso Sistêmico" 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")	3
CRD	(Lupus Erythematosus, Systemic OR Lupus Erythematosus Disseminatus OR Systemic Lupus Erythematosus) AND (belimumab OR benlysta)	7
Cochrane Reviews	#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	5

O processo de seleção foi realizado em pares e de modo independente com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Primeiramente, todos os estudos identificados nas bases de dados foram importados para o EndNote e duplicatas foram removidas automaticamente. Depois, os arquivos foram transferidos para o Rayyan, na qual o processo de seleção foi realizado. O processo de triagem consistiu na leitura de títulos e resumos pelos pareceristas. Os estudos que não contemplavam os critérios de elegibilidade foram excluídos. Para a leitura completa dos potenciais estudos elegíveis, foram realizados *downloads* em formato “pdf” do artigo completo. A verificação da elegibilidade foi realizada pelos pareceristas com a leitura completa dos estudos e um consenso final. Os motivos de exclusão foram reportados.

APÊNDICE 2. Fluxograma de seleção de evidência de acordo com o PRISMA.



APÊNDICE 3. Estudos excluídos e motivos de exclusão, tendo em vista a busca e seleção realizada pelos pareceristas.

Primeiro autor, ano	Desenho de estudo	Decisão	Motivo
Bangert, 2009 (38)	Revisão Narrativa	Excluir	Revisão narrativa
Birt, 2020 (39)	Observacional retrospectivo sem grupo controle	Excluir	Observacional sem grupo controle
Borba, 2014 (40)	Revisão sistemática com meta-análise	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise que não incluiu todos os ECR elegíveis (desatualizada)
Boyce, 2012 (41)	Revisão sistemática sem meta-análise	Excluir	Revisão sistemática sem meta-análise que não incluiu todos os ECR elegíveis (desatualizada)
Bruce, 2016 (42)	Análise combinada (pooled analysis)	Excluir	Análise combinada de ECR (pooled analysis)
Cheng, 2022 (43)	Observacional retrospectivo comparativo	Excluir	Estudo observacional sem inclusão de desfechos de interesse primário da PICO
Chiang, 2022 (44)	Revisão sistemática com meta-análise	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise com belimumabe SC
Furie, 2018 (45)	Estudo de extensão de ECR (BLISS -76)	Excluir	Estudo de extensão de ECR
Ginzler, 2014 (46)	Estudo de extensão de ECR fase II	Excluir	Estudo de extensão de ECR fase II
Joy, 2022 (48)	Revisão sistemática	Excluir	Revisão sistemática que incluiu ECR com belimumabe SC e estudos de extensão
Kaegi, 2021 (49)	Revisão sistemática	Excluir	Revisão sistemática que incluiu ECR com belimumabe SC e estudos de extensão
Kandala, 2013 (50)	Revisão sistemática com meta-análise	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise que não incluiu todos os ECR elegíveis (desatualizada)
Lee, 2018 (51)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise que não incluiu todos os ECR elegíveis (desatualizada)
Manzi, 2012 (52)	Análise combinada (pooled analysis)	Excluir	Análise combinada de ECR (pooled analysis)
Merril, 2012 (53)	Estudo de extensão de ECR (Wallace et al.)	Excluir	Estudo de extensão de ECR fase II
Miyazaki, 2022 (54)	Observacional retrospectivo comparativo	Excluir	Estudo observacional sem inclusão dos desfechos de interesse da PICO
Oon, 2018 (55)	Revisão sistemática com meta-análise	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise que incluiu ECR com belimumabe SC
Rendas-Baum, 2021 (56)	Análise combinada (pooled analysis)	Excluir	Análise combinada de ECR (pooled analysis)
Shamliyan, 2017 (57)	Revisão sistemática com meta-análise	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise que não incluiu todos os ECR elegíveis (desatualizada)
Sign, 2021 (58)	Revisão sistemática com meta-análise	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise que incluiu ECR com belimumabe SC e ECR de fase II
Strand, 2014 (59)	Estudo de extensão de ECR	Excluir	Estudo de extensão de ECR
Strand, 2019 (60)	Estudo de extensão de ECR	Excluir	Estudo de extensão de ECR
Tanaka, 2019 (61)	Análise de subgrupo de ECR	Excluir	Análise de subgrupos de ECR
Tanaka, 2019 (62)	Análise de subgrupo de ECR	Excluir	Análise de subgrupos de ECR
Tanaka, 2021 (63)	Estudo de extensão de ECR	Excluir	Estudo de extensão de ECR

Tao, 2019 (64)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise em rede com estudos do belimumabe, mas não é possível identificar quais foram os estudos incluídos
Tian, 2018 (65)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise em rede que não fornece comparação direta do belimumabe IV com placebo
Trentin, 2018 (66)	Revisão Narrativa	Excluir	Revisão narrativa
Urowitz, 2019 (67)	Coorte retrospectiva pareada por escore de propensão	Excluir	Estudo observacional comparativo exploratório que incluiu pacientes que faziam uso do belimumabe na dosagem 1mg/kg.
Urowitz, 2020 (68)	Coorte retrospectiva pareada por escore de propensão	Excluir	Estudo observacional comparativo exploratório que incluiu pacientes que faziam uso do belimumabe na dosagem 1mg/kg.
Urowitz, 2022 (69)	Revisão Narrativa	Excluir	Revisão narrativa
van Vollenhoven, 2020 (70)	Estudo de extensão de ECR	Excluir	Estudo de extensão de ECR
van Vollenhoven, 2016 (71)	Análise combinada (pooled analysis)	Excluir	Análise combinada de ECR (pooled analysis)
Wallace, 2019 (72)	Estudo de extensão de ECR	Excluir	Estudo de extensão de ECR
Wei, 2016 (73)	Revisão sistemática com meta-análise	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise que não incluiu todos os ECR elegíveis (desatualizada)
Xie, 2021 (74)	Revisão sistemática com meta-análise	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise incluindo ECR com belimumabe SC e em crianças
Xu, 2022 (75)	Revisão sistemática com meta-análise	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise incluindo fase II e crianças
Zhang, 2022 ^a (76)	Estudo de extensão de ECR	Excluir	Estudo de extensão de ECR
Zhang, 2022 ^b (77)	Revisão sistemática com meta-análise	Excluir	Revisão sistemática com meta-análise incluindo ECR com belimumabe SC, crianças e estudos observacionais não comparativos
Huang, 2022 (47)	Revisão sistemática sem meta-análise	Excluir	Revisão sistemática de estudos observacionais não comparativos

APÊNDICE 4. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos apresentados pelo demandante e estudos incluídos após a realização de nova busca.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação dos pareceristas	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Kandala et al. (2013)		Revisão sistemática com meta-análise que não contempla todos os ECR elegíveis
Lee et al. (2017)		Revisão sistemática com meta-análise que não contempla todos os ECR elegíveis
Shamliyan et al. (2017)		Revisão sistemática com meta-análise que não contempla todos os ECR elegíveis
Wei et al. (2016)		Revisão sistemática com meta-análise que não contempla todos os ECR elegíveis
Navarra et al. (2011)	X	
Furie et al. (2011)	X	
Zhang et al. (2018)	X	
Sheikh et al. (2021)	X	
Ginzler et al. (2022)	X	
Collins et al. (2016)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT
Scheinberg et al. (2016)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT
Schwarting et al. (2016)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT
Iaccarino et al. (2017)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT
Parodis et al. (2017)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT
Sthoeger et al. (2017)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT
Touma et al. (2017)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT
Iaccarino et al. (2018)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT
von Kempis et al. (2019)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT
Collins et al. (2020)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT
Babini et al. (2020)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT
Fernandes et al. (2020)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT
Gatto et al. (2020)		Estudo observacional sem grupo comparador atendendo a PICOT

APÊNDICE 5. Extração dos dados de interesse.

Foram extraídos os seguintes dados dos estudos incluídos: primeiro autor, data de publicação; tipo de delineamento de estudo; local de realização do estudo; número de participantes; população de estudo; características das intervenções avaliadas e dos comparadores (dosagem, frequência da intervenção e tempo); desfechos principais e principais características dos participantes (idade, mulheres e duração da doença).

Para desfechos binários, o número de pacientes com o evento e o número total de participantes foram extraídos. Para desfechos contínuos foram extraídos, se disponível: a média, desvios padrão, erro padrão, mediana, intervalo interquartil 25% e 75%, mínimo e máximo, número total de participantes, intervalos de confiança e valores de p. Dados da população por intenção de tratar, isto é, todos os participantes randomizados, foram extraídos preferencialmente para análise.

APÊNDICE 6. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

A ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0) foi utilizada para avaliação do risco de viés de ECRs incluídos por tipo de desfecho. A avaliação foi realizada em pares, sendo as divergências solucionadas por consenso entre os pareceristas. As figuras da avaliação do risco de viés foram feitas no RobVis (93).

VERSÃO PRELIMINAR

APÊNDICE 7. Síntese da evidência (análises estatísticas).

Os dados foram meta-analisados, quando possível, utilizando o modelo randômico, por ser uma abordagem mais conservadora. Os desfechos dicotômicos foram sumarizados utilizando Risco Relativo (RR) como métrica para todos os desfechos. Para o desfecho mortalidade, foi estimado razão de chances ou *odds ratio* (OR) de Peto usando modelo fixo pois refere-se a um desfecho com eventos raros (menos de 10%). As medidas sumárias foram apresentadas com o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O número necessário para causar benefícios (NNTB) e para causar danos (NNH) foram calculados como o inverso da diferença do risco absoluto utilizando a calculadora *the Visual Rx* para desfechos binários (94).

Quando não foi possível conduzir a meta-análise, os desfechos foram descritos por tipo de estudo.

A estatística I^2 , que quantifica a proporção da variação nas estimativas pontuais devido a diferenças entre os estudos, foi calculada para verificar a heterogeneidade estatística entre os estudos. Valores de $I^2 < 40\%$, a heterogeneidade estatística foi considerada baixa, 30-60% moderada, 50-90% substancial e 75-100% considerável.

O *software* estatístico STATA 14 foi utilizado para realizar as análises estatísticas.

APÊNDICE 8. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)

A avaliação da a qualidade da evidência foi realizada de acordo com as recomendações da ferramenta GRADE (78). A tabela sumária de evidência foi feita com a ferramenta disponível *on-line* do GradePro (<https://gdt.gradepro.org/>). Os fatores considerados para avaliar a certeza geral da evidência foram: tipo de desenho de estudo, preocupações relacionadas ao risco de viés, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. A avaliação da qualidade da evidência por tipo desfecho foi realizada por dois pareceristas, de forma independente. Discrepâncias foram resolvidas com consenso entre os pareceristas.

VERSÃO PRELIMINAR

APÊNDICE 9. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Autor, ano	Número de participantes*	Critérios de elegibilidade dos participantes	Forma e dosagem de administração	Regiões de estudo (Países)	Conflito de interesse
Navarra, 2011 (BLISS-52)	867	Pacientes (idade ≥ 18 anos) que atenderam aos Critérios ACR para lúpus eritematoso, soropositividade, doença ativa (escore ≥ 6 na triagem com SELENA-SLEDAI) e um regime de tratamento estável com doses fixas de prednisona (0–40 mg/dia) ou AINEs, antimaláricos ou medicamentos imunossupressores por pelo menos 30 dias antes da primeira dose do estudo	10 mg/kg de belimumabe ou placebo por infusão IV durante 1 hora nos dias 0, 14 e 28 e a cada 28 dias até a semana 48	América Latina, Ásia-Pacífico e Europa Oriental (Argentina, Austrália, Brasil, Chile, Colômbia, Hong Kong, Índia, Coreia do Sul, Peru, Filipinas, Romênia, Rússia, Taiwan)	Patrocinado pela GlaxoSmithKline
Furie, 2011 (BLISS-76)	819	Pacientes (idade ≥ 18 anos) que atenderam aos Critérios ACR para lúpus eritematoso, soropositividade, doença ativa (escore ≥ 6 na triagem com SELENA-SLEDAI) e um regime de tratamento estável com doses fixas de prednisona (0–40 mg/dia) ou AINEs, antimaláricos ou medicamentos imunossupressores por pelo menos 30 dias antes da primeira dose do estudo	10 mg/kg de belimumabe ou placebo por infusão IV durante 1 hora nos dias 0, 14 e 28 e a cada 28 dias até a semana 72	América Latina, Ásia-Pacífico, Europa e Reino Unido (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)	Patrocinado pela GlaxoSmithKline
Zhang, 2018	707	Pacientes (idade ≥ 18 anos) que atenderam aos critérios ACR para lúpus eritematoso, soropositividade, doença ativa (escore ≥ 8 na triagem com SELENA-SLEDAI) e um regime de tratamento estável com corticosteroides (todas as doses relatadas com prednisona ou equivalente), antimaláricos, AINEs ou qualquer outra terapia imunossupressora ou imunomoduladora)	10 mg/kg de belimumabe ou placebo por infusão IV durante 1 hora nos dias 0, 14 e 28 e a cada 28 dias até a semana 48	Ásia (China, Japão e Coreia do Sul)	Patrocinado pela GlaxoSmithKline

Sheik, 2021 (BASE)	4018	Pacientes (idade ≥18 anos) que atenderam aos critérios ACR para lúpus eritematoso, doença ativa (soropositividade). Escore de triagem SELENA-SLEDAI não reportado. Pacientes em regime com terapia padrão (corticosteroides, imunomoduladores ou agentes antimaláricos)	10 mg/kg de belimumabe ou placebo por infusão IV durante 1 hora nos dias 0, 14 e 28 e a cada 28 dias até a semana 48	América do Norte, Central e Sul, Europa, Austrália e Ásia (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)	Patrocinado pela GlaxoSmithKline
Ginzle, 2021 (EMBRACE)	503	Pacientes (≥18 anos) auto identificados como de raça negra, pontuação SELENA-SLEDAI ≥8 e soropositividade e um regime com tratamento padrão consistindo em um único ou combinação dos seguintes medicamentos: corticosteroides (prednisona ou, até 40 mg/dia), outros agentes imunossupressores ou imunomoduladores, antimaláricos ou AINEs.	1 mg/kg de belimumabe, 10 mg/kg de belimumabe ou placebo por infusão IV durante 1 hora nos dias 0, 14 e 28 e a cada 28 dias até a semana 48	América do Norte e Latina, África, Europa e Reino Unido (Brasil, Colômbia, França, África do Sul, Reino Unido e Estados Unidos)	Patrocinado pela GlaxoSmithKline

IV: intravenoso; ACR: *American College of Rheumatology*; AINEs: anti-inflamatórios não esteroidal; SELENA-SLEDAI: *Safety of Oestrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-SLE Disease Activity Index*.

APÊNDICE 10. Justificativas da avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos pelos pareceristas por domínio da ferramenta ROB.02.

Navarra, 2011 (BLISS-52)	
Domínio	Justificativa
D1. Risco de viés decorrente do processo de randomização	<p>Tanto o processo de randomização como a garantia de ocultação da sequência de alocação foram reportados adequadamente. A geração de sequência randomizada e alocação foram realizadas com um sistema de resposta de voz interativo centralizado.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p>
D2. Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	<p>O cegamento foi reportado, assegurado e improvável de ter sido violado durante o estudo. Todos os funcionários e participantes do estudo, bem como patrocinador e pessoal da organização de pesquisa clínica, foram cegados. Os monitores de estudo separadamente foram responsáveis pelos exames cegos (clínicos) e componentes não cegos (preparação do agente do estudo) do estudo.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p>
D3. Risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos	<p>Proporção de resultados ausentes foi alta em ambos os braços (20% no braço de belimumabe 10mg/kg e 26% no braço placebo).</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado alto para todos os desfechos avaliados.</p>
D4. Risco de viés na mensuração dos desfechos	<p>Todos os funcionários e participantes do local do estudo, bem como os avaliadores do estudo foram cegados no estudo. Também não houve indícios de quebra de cegamento.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p>
D5. Risco de viés na seleção dos desfechos reportados	<p>O estudo reportou o registro do estudo e todos os desfechos foram reportados como pré-especificados no protocolo de estudo.</p>
Risco de viés global	<p>Avaliado como alto risco, considerando que foi avaliado como alto risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos analisado.</p>
Furie, 2011 (BLISS-76)	
Domínio	Justificativa
D1. Risco de viés decorrente do processo de randomização	<p>A geração de sequência randomizada e alocação foram realizadas com um sistema de resposta de voz interativo centralizado.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p>
D2. Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	<p>O cegamento foi reportado, assegurado e improvável de ter sido violado durante o estudo. Participantes, investigadores, coordenadores do estudo e patrocinadores foram cegados durante o estudo.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p>
D3. Risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos	<p>Proporção de resultados ausentes foi alta em ambos os braços (17% no braço de belimumabe 10mg/kg e 21% no braço placebo).</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado alto para todos os desfechos avaliados.</p>

D4. Risco de viés na medição do resultado	Os participantes, investigadores, coordenadores do estudo e patrocinadores foram cegados durante o estudo e neste período o banco de dados permaneceu bloqueado. Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados
D5. Risco de viés na seleção dos desfechos reportados	O estudo reportou o registro do estudo e todos os desfechos foram reportados como pré-especificados no protocolo de estudo.
Risco de viés global	Avaliado como alto risco, considerando que foi avaliado como alto risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos analisado.

Zhang, 2018

Domínio	Justificativa
D1. Risco de viés decorrente do processo de randomização	Tanto o processo de randomização como a garantia de ocultação da sequência de alocação foram reportados adequadamente. A geração de sequência randomizada foi realizada usando <i>software</i> validado. Membros da equipe que eram responsáveis pelas formulações de belimumabe e placebo, cujos produtos eram idênticos em aparência e rotulados de maneira duplo-cega, não estiveram envolvidos em outras atividades do estudo. Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.
D2. Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O estudo se autodescreveu como quadruplo-cego (participante, provedores de saúde, investigadores e avaliadores dos desfechos) no registro do estudo. Os produtos Belimumabe e Placebo eram idênticos em aparência e rotulados de maneira duplo-cega. Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados
D3. Risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos	Proporção de resultados ausentes foi alta em ambos os braços (17% no braço de belimumabe 10mg/kg e 24% no braço placebo). Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado alto para todos os desfechos avaliados.
D4. Risco de viés na mensuração dos desfechos	O estudo se autodescreveu como quadruplo-cego (participante, provedores de saúde, investigadores e avaliadores dos desfechos) no registro do estudo. Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados
D5. Risco de viés na seleção dos desfechos reportados	O estudo reportou o registro do estudo e todos os desfechos foram reportados como pré-especificados no protocolo de estudo.
Risco de viés global	Avaliado como alto risco, considerando que foi avaliado como alto risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos analisado.

Sheik, 2021 (BASE)

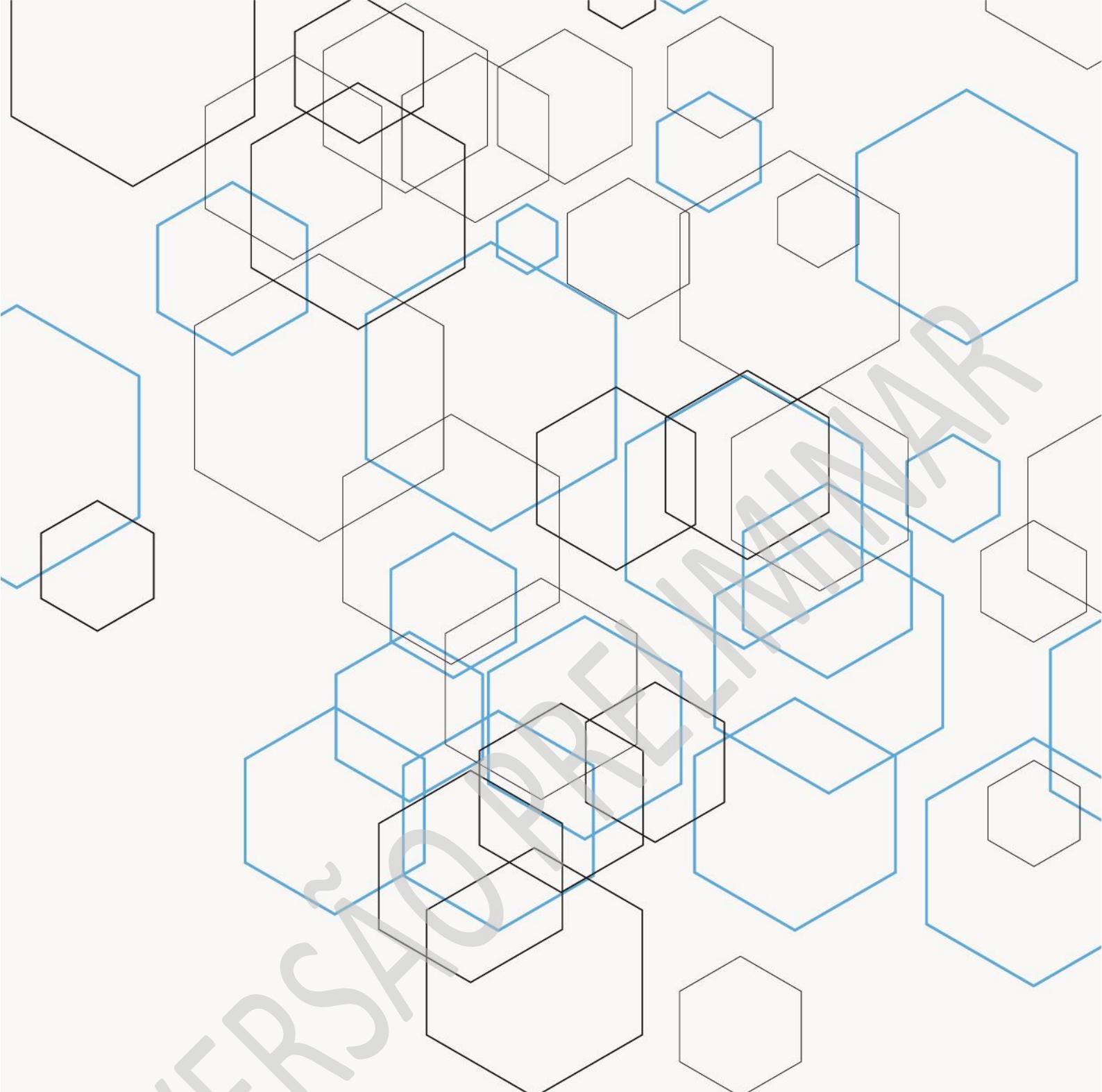
D1. Risco de viés decorrente do processo de randomização	Tanto o processo de randomização como a garantia de ocultação da sequência de alocação foram reportados adequadamente. A randomização foi gerada por um <i>software</i> validado e implementado usando um sistema central de resposta interativa. Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.
--	---



D2. Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	<p>O cegamento foi reportado, assegurado e improvável de ter sido violado durante o estudo. Exceto para um número limitado de pessoal de supervisão de segurança e o farmacêutico ou representante do local que dispensou os medicamentos rotulados cegados do estudo, todos os outros funcionários do local do estudo, os pacientes, o patrocinador e a organização de pesquisa contratada foram cegados.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p>
D3. Risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos	<p>Proporção de resultados ausentes foi alta em ambos os braços (13% no braço de belimumabe 10mg/kg e 13% no braço placebo).</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado alto para todos os desfechos avaliados.</p>
D4. Risco de viés na mensuração dos desfechos	<p>Todos os funcionários e participantes do estudo, bem como os avaliadores do estudo foram cegados no estudo. Também não houve indícios de quebra de cegamento.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p>
D5. Risco de viés na seleção dos desfechos reportados	<p>O estudo reportou o registro do estudo e todos os desfechos foram reportados como pré-especificados no protocolo de estudo.</p>
Risco de viés global	<p>Avaliado como alto risco, considerando que foi avaliado como alto risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos analisado.</p>

Ginzler, 2021 (EMBRACE)

D1. Risco de viés decorrente do processo de randomização	<p>A geração de sequência randomizada usando um sistema interativo de resposta de voz/web. No entanto, não está claro como o sigilo de alocação foi assegurado.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado com algumas preocupações para todos os desfechos avaliados.</p>
D2. Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	<p>O estudo se autodescreveu como quadruplo-cego (participante, provedores de saúde, investigadores e avaliadores dos desfechos) no registro do estudo.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p>
D3. Risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos	<p>Proporção de resultados ausentes foi alta em ambos os braços (20% no braço de belimumabe 10mg/kg e 22% no braço placebo).</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado alto para todos os desfechos avaliados.</p>
D4. Risco de viés na mensuração dos desfechos	<p>O estudo se autodescreveu como quadruplo-cego (participante, provedores de saúde, investigadores e avaliadores dos desfechos) no registro do estudo.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p>
D5. Risco de viés na seleção dos desfechos reportados	<p>O estudo reportou o registro do estudo e todos os desfechos foram reportados como pré-especificados no protocolo de estudo.</p>
Risco de viés global	<p>Avaliado como alto risco, considerando que foi avaliado como alto risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos analisado.</p>



VERSÃO PRELIMINAR

