



Brasília, DF | Março de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 810

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

2023 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 Complexo da Saúde - SECTICS

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

Elaboração do Relatório

PROGRAMA DE EVIDÊNCIAS PARA POLÍTICAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE/
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ BRASÍLIA – PEPTS/Fiocruz Brasília

Erica Tatiane da Silva

Bruna de Oliveira Ascef

Ivan Ricardo Zimmermann

Túlio Eduardo Nogueira

Túlio Eduardo Nogueira

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Karine Medeiros Amaral – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Andrija Oliveira Almeida – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brigida de Souza – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública

INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (ISC/UFBA)

Mônica de Oliveira Nunes de Torrenté

George Amaral Santos

Maurice de Torrenté

Fábio de Souza Chagas

Chaiane dos Santos.

Martín Mezza

Jorge Alberto Bernstein Iriart

Tainã Queiroz Santos

Marcos Pereira Santos.

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Vania Cristina Canuto dos Santos – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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/SECTICS/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 Complexo da Saúde (SECTICS) – 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), pertencentes 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 Complexo da 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 Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) 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 população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais características dos pacientes na linha de base dos ensaios clínicos randomizados incluídos na síntese da evidência.....	33
Tabela 2. Diferença média entre a linha de base até a semana 24 no componente físico do SF-36.....	39
Tabela 3. Avaliação da qualidade das evidências (GRADE) da eficácia e segurança do belimumabe intravenoso 10mg/kg versus placebo.	45
Tabela 4. Resultados de referência da avaliação econômica apresentados pelo modelo demandante.....	58
Tabela 5. Resultados alternativos da avaliação econômica apresentados pelo modelo do demandante.	59
Tabela 6. Estimativa do número de pacientes com LES tratados com medicamentos no SUS de 2017 a 2021 apresentada pelo demandante.....	64
Tabela 7. Projeção de pacientes elegíveis de 2023 a 2027 apresentada pelo demandante.	65
Tabela 8. Custo anual de tratamento apresentado pelo demandante.....	66
Tabela 9. Estimativa de divisão de mercado e taxa de difusão apresentada pelo demandante.....	67
Tabela 10. Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante.....	67
Tabela 11. Cenários com a revisão dos valores do impacto orçamentário incremental de acordo com variações nos cenários de análise.	68
Tabela 12. Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 01/2023, por meio de formulário de contribuições técnico-científicas. Fevereiro, 2023, Brasil, (n = 372).....	79
Tabela 13. Custos atualizados do modelo conforme recomendação preliminar da Conitec.....	86
Tabela 14. Razão de custo-efetividade incremental do modelo econômico atualizado.	87
Tabela 15. População delimitada em nova análise de impacto orçamentário.	88
Tabela 16. Resultados da nova análise de impacto orçamentário.....	88
Tabela 17. Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 01/2023, por meio do formulário de contribuições sobre experiência ou opinião. Fevereiro, 2023, Brasil, (n = 1.694).	91

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Tratamentos recomendados para as manifestações do LES conforme PCDT (18).	19
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, <i>outcomes</i> [desfechos] e tipos de estudos) elaborada pelo demandante.....	25

Quadro 6. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfechos] e tipos de estudos) elaborada pelo demandante e revisada pelos pareceristas.	26
Quadro 7. Características dos cinco ensaios clínicos randomizados incluídos na síntese da evidência clínica.	31
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	48
Quadro 9. Estimativas de doses e custos de aquisição apresentados pelo demandante.	54
Quadro 10. Estimativas de doses e custos de aquisição revisadas pelos pareceristas.	56
Quadro 11. Perfil de resultados clínicos de acordo com o tratamento e resposta ao final de um ano de tratamento.	57
Quadro 12. Análises de cenários adotando revisão dos parâmetros do modelo de custo-efetividade.	63
Quadro 13. Medicamentos potenciais para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES ativa.	72
Quadro 14. Trechos ilustrativos das contribuições técnico-científicas acerca da recomendação preliminar da Conitec.	81
Quadro 15. Trechos ilustrativos das contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas.	82
Quadro 16. Trechos ilustrativos das contribuições técnico-científicas além dos aspectos citados.	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Patogênese do lúpus eritematoso sistêmico.	15
Figura 2. Mecanismo de ação do belimumabe.	21
Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos individuais.	34
Figura 4. Sumário global da avaliação do risco de viés dos cinco ensaios clínicos randomizados incluídos.	34
Figura 5. Efeito relativo sumário para o desfecho taxa de resposta SRI em 52 semanas.	35
Figura 6. Efeito relativo sumário para o desfecho melhora (redução de pelo menos 4 pontos) na pontuação SELENA-SLEDAI em 52 semanas.	36
Figura 7. Efeito relativo sumário para o desfecho redução da dose de prednisona entre as semanas 40 e 52.	37
Figura 8. Efeito relativo sumário para o desfecho recidivas graves de acordo com SFI.	38
Figura 9. Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos sérios.	40
Figura 10. Efeito relativo sumário para o desfecho mortalidade.	41
Figura 11. Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos.	42
Figura 12. Efeito relativo sumário para o desfecho descontinuação devido aos eventos adversos.	43
Figura 13. Representação do modelo de Markov submetido pelo demandante à análise da Conitec.	51
Figura 14. Representação do modelo de Markov submetido pelo demandante à análise da agência CADTH.	53
Figura 15. Análise de sensibilidade univariada com o diagrama de tornado.	60
Figura 16. Análise de sensibilidade probabilística realizada pelo demandante.	61
Figura 17. Análise de sensibilidade probabilística realizada pelo parecerista.	62

Figura 18. Medicamentos, produtos e procedimentos citados: nuvem dos 50 termos mais citados, após correções ortográficas e customização (substituição por medicamentos genéricos, fusão de sinônimos, etc.)101

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITO DE INTERESSES	10
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. INTRODUÇÃO	14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
4.2 Tratamento recomendado	16
4.2.1 Medicamentos padronizados e esquemas de administração	17
4.3 Recomendações anteriores da Conitec	19
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	24
6.2 Avaliação crítica da demanda	26
6.3 Evidência clínica	30
6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	35
6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	39
6.3.3 Certeza geral das evidências (GRADE)	43
6.3.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	48
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	48
7.1. Avaliação econômica	48
7.1.1. O modelo	51
7.1.2 Parâmetros de custo	54
7.1.3 Parâmetros de efetividade	56
7.1.4 Resultados	58
7.1.5 Análise de sensibilidade	60
7.1.6 Revisão de parâmetros	62

7.2. Impacto orçamentário	63
7.2.1. Perspectiva da análise	63
7.2.2. Horizonte temporal	63
7.2.3. População Elegível	64
7.2.4. Custos	65
7.2.5. Cenários avaliados	66
7.2.6. Divisão de mercado (market share)	66
7.2.7. Resultados	67
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	69
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	71
10. IMPLEMENTAÇÃO	73
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	76
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	78
14. CONSULTA PÚBLICA	78
14.1. Contribuições técnico-científicas	79
14.1.1. Perfil dos participantes	79
14.1.2. Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec	80
14.1.3. Contribuições quanto às evidências clínicas	81
14.1.4. Contribuições quanto às evidências econômicas	82
14.1.5. Contribuições além dos aspectos citados	89
14.2. Contribuições sobre experiência ou opinião	90
14.2.1. Perfil dos participantes	91
14.2.2. Contribuições sobre experiência e recomendação preliminar	92
14.2.3. Análise qualitativa das opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec	92
14.2.4. Análise qualitativa da experiência com o belimumabe	98
14.2.5. Análise qualitativa da experiência com outras tecnologias	100

14.3. Avaliação global das contribuições	103
15. RECOMENDAÇÃO FINAL	104
16. DECISÃO	105
REFERÊNCIAS	106
APÊNDICES	115

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.

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 se 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 o 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 ou não do 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 imunossupressores 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.

Consulta pública: Foram recebidas 2.066 contribuições, sendo 18,1% pelo formulário técnico-científico e 81,9% pelo formulário sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos, cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. As contribuições foram predominantemente contrárias à recomendação preliminar da Conitec. Quanto às contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas, não houve contribuições que alterassem as informações descritas no Relatório. No geral, foram ressaltados benefícios clínicos relacionados à eficácia e segurança do belimumabe para tratamento do LES e à redução de complicações pelo uso prolongado de corticoides, além do acesso ao medicamento. Em relação às evidências econômicas, o modelo de custo-efetividade foi atualizado considerando o QALY como desfecho, estimativas do perfil clínico de resposta e de preços dos tratamentos comparados. Uma nova proposta de preço com redução de 7% do preço inicialmente proposto resultou em um nova RCEI de R\$ 245.471,82/QALY. O modelo de impacto orçamentário foi atualizado considerando o percentual de 10% de falha às terapias disponíveis e a nova proposta de preço, alcançando um impacto orçamentário de R\$ 57.933.312,00 a R\$ 170.843.961 em cinco anos. No que se refere às contribuições de experiência ou opinião, foi destacada a relevância da incorporação do medicamento ao SUS. Embora haja muitas referências positivas a todos os fármacos disponíveis no SUS para o LES, os respondentes destacam a perda da sua efetividade e a constante necessidade de substituições de fármacos para o controle da doença, com eventos adversos variados e graves, sobretudo pelo uso prolongado de corticoides. O belimumabe é citado por muitos que o experimentaram como capaz de reduzir o uso de outros fármacos e permitir a descontinuidade dos corticoides, além do reconhecimento de seus efeitos terapêuticos, por vezes, superiores aos tratamentos precedentes.

Recomendação final da Conitec: O Comitê de Medicamentos, na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberou, por maioria simples, recomendar a não incorporação do belimumabe 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. Considerou-se as limitações e as incertezas das evidências, particularmente no que se refere à proposição do preço pelo demandante, ao parâmetro de falha terapêutica e ao pressuposto de fracionamento das doses. Foi destacada a extrapolação do limiar de custo-efetividade adotado pelo Ministério da Saúde, além de preocupações operacionais relacionadas à organização dos serviços para a sua implementação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 807/2023.

Decisão: Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o belimumabe 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, publicada no Diário Oficial da União nº 123, seção 1, página 68, em 30 de junho de 2023.

4. INTRODUÇÃO

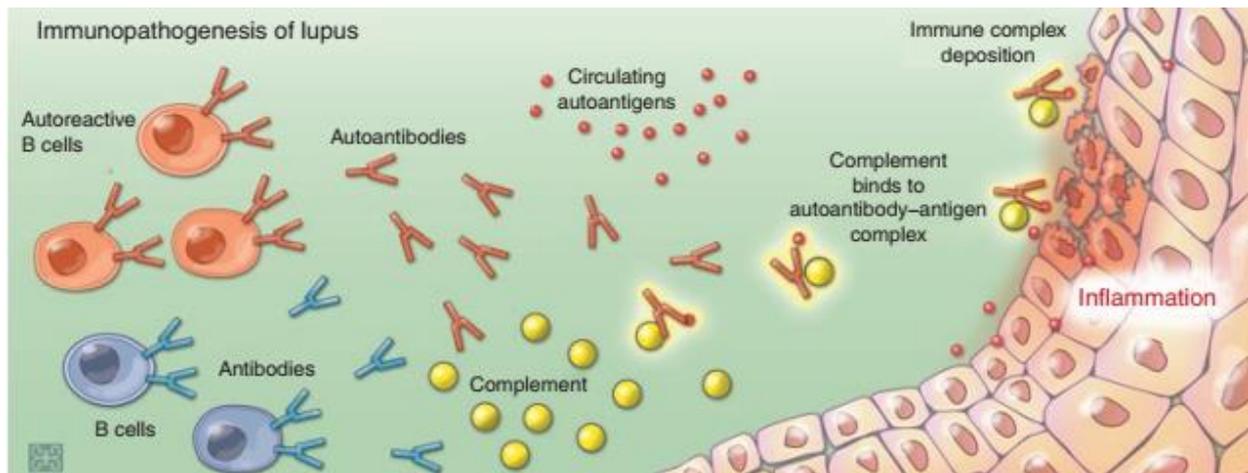
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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 brancos (10).

A patogênese do LES resulta de uma interação entre fatores genéticos, epigenéticos, imunorregulatórios, étnicos, hormonais e ambientais (11). No entanto, diversos aspectos destas conexões multifatoriais ainda não foram claramente compreendidos. O LES caracteriza-se 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).



Fonte: Dennis (2012) (13).

Figura 1. Patogênese do lúpus eritematoso sistêmico.

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 que 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 medicamentosas, 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.
- Suspender 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 imunossuppressores 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 glicocorticóide tópico. • Lesões cutâneas subagudas: uso de antimaláricos isolados ou em combinação com terapia tópica. • Lesões cutâneas disseminadas: uso de glicocorticóide sistêmico em associação com imunossupressores. • Lesões refratárias a glicocorticóides 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 glicocorticóides. • 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), glicocorticóide 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 glicocorticóides e outros imunossupressores. • Pacientes com contraindicação ou refratários ao tratamento com ciclofosfamida ainda são um desafio.
Manifestações hematológicas	<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 imunossupressores, 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.
Manifestações cardiopulmonares	<ul style="list-style-type: none"> • Pericardite ou pleurite: uso de AINES (desde que não apresentem acometimento renal) ou glicocorticóides em dose moderada e imunossupressores como azatioprina. • Miocardite: uso de glicocorticóides em dose alta, por via oral ou em pulsoterapia na fase inicial. • Pacientes com miocardite refratária: uso imunossupressores 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 imunossupressores.

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 (score 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).

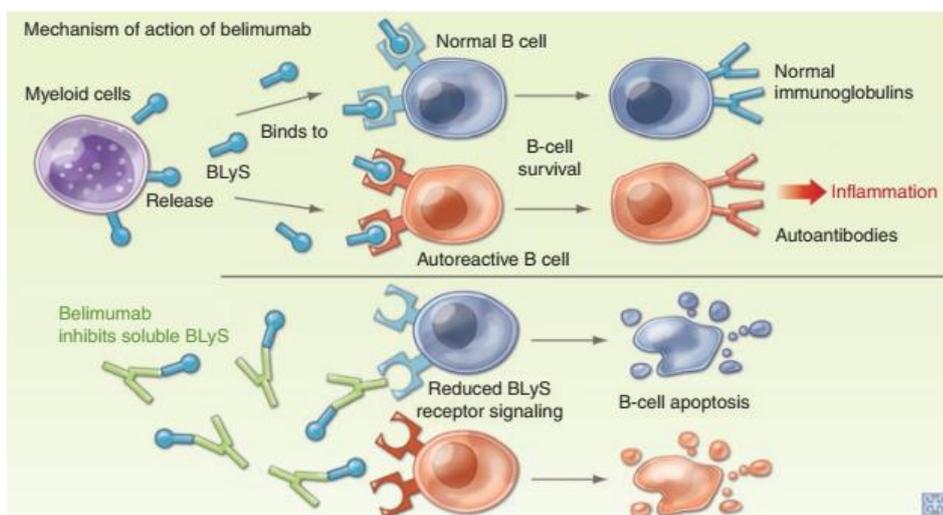
A análise de impacto orçamentário foi a única abordagem conduzida neste Relatório na perspectiva econômica. Para sua execução, assumiu-se que 2018 seria o primeiro ano de incorporação do belimumabe e o cálculo considerou os primeiros cinco anos após incorporação. A partir dos pressupostos e parâmetros 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.



Fonte: Dennis (2012) (13).

Figura 2. Mecanismo de ação do belimumabe.

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 (Harrogate 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) ¹	10 mg/Kg ²	R\$ 1.801,98	14	R\$25.227,73
Belimumabe	10 mg/Kg ²	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
Imunossuppressores	2,5 mg/Kg ²	R\$ 1,27	89	R\$ 112,87

¹ Considera a dose adicional de ataque no primeiro ano de tratamento.

² 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 imunossuppressores 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, hidroxicloroquina, 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 incluiria ECR de fase IV, mas esses estudos foram incluídos na busca. Além disso, o tipo de estudos observacionais a serem incluídos não foram especificados.

De acordo com o demandante, os desfechos de interesse compreenderam: taxa de resposta, atividade de doença, dano ao órgão, sintoma de fadiga, tempo até a primeiro flare, redução de corticoide, qualidade de vida e segurança. Destaca-se que tais desfechos 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).

Quadro 6. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipos de estudos) elaborada pelo demandante e revisada 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>)	Eficácia <i>Desfecho Primário</i> Taxa de resposta por SRI <i>Desfechos secundários</i> Atividade de doença por escore SELENA-SLEDAI Redução da dose de prednisona

	<p>Frequências e tempo até a primeira recidiva (SFI) Dano ao órgão (SDI) <i>Desfechos centrados no paciente</i> Qualidade de vida relacionada à saúde Sintoma de fadiga</p> <p>Segurança <i>Desfecho Primário</i> Eventos adversos (EA) sérios Mortalidade <i>Desfechos secundários</i> EA gerais 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

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 a 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 nos Apêndices 1 e 2.

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 avaliaram o belimumabe IV 10 mg/kg comparado ao placebo e incluíram participantes adultos (≥ 18 anos) com LES ativo e em uso de terapia padrão estável com corticosteroides, antimaláricos, inflamatórios não-esteroidal, antimaláricos e outros agentes imunossupressores ou imunomoduladores. 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
Sheikh, 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.

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. Já 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 Sheikh 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)		Sheikh, 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 (%)										
Branços	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 foi considerada 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. 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.

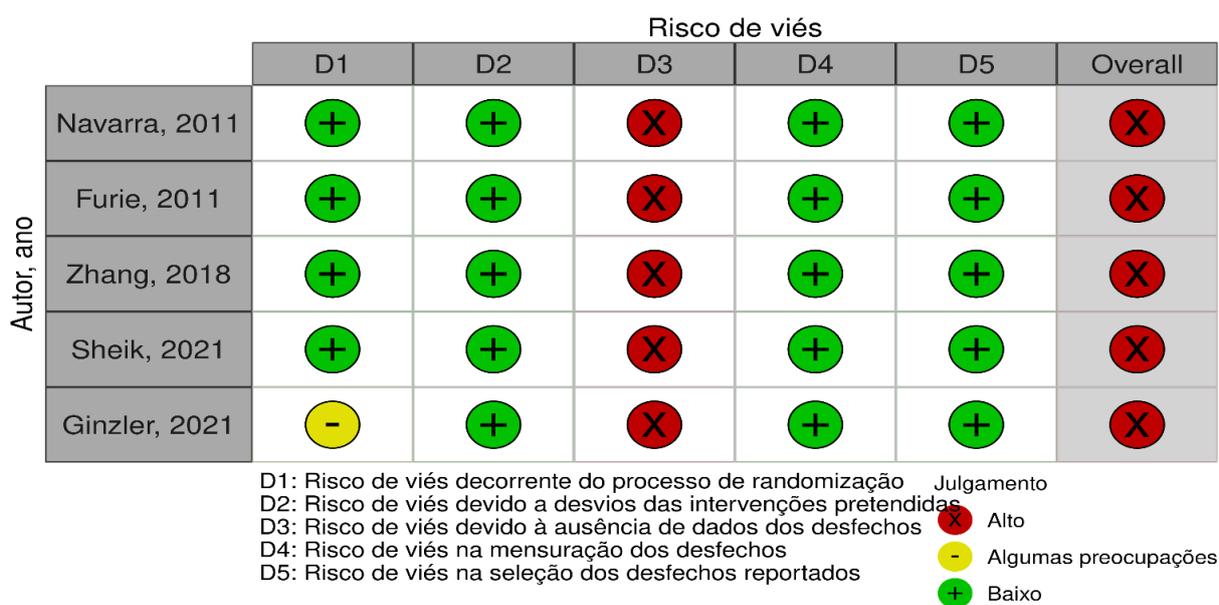


Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos individuais.

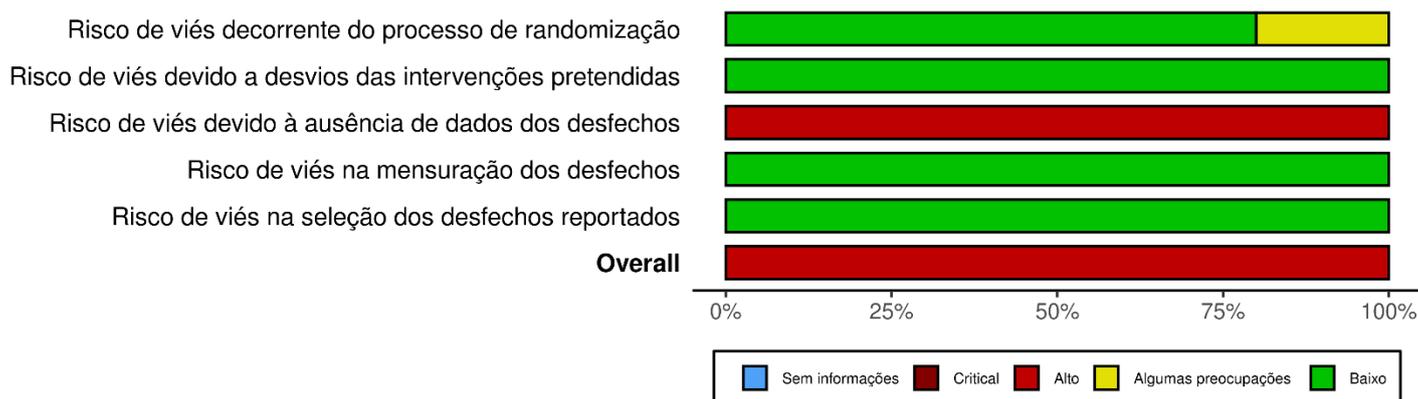


Figura 4. Sumário global da avaliação do risco de viés dos cinco ensaios clínicos randomizados incluídos.

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 SELENA-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).

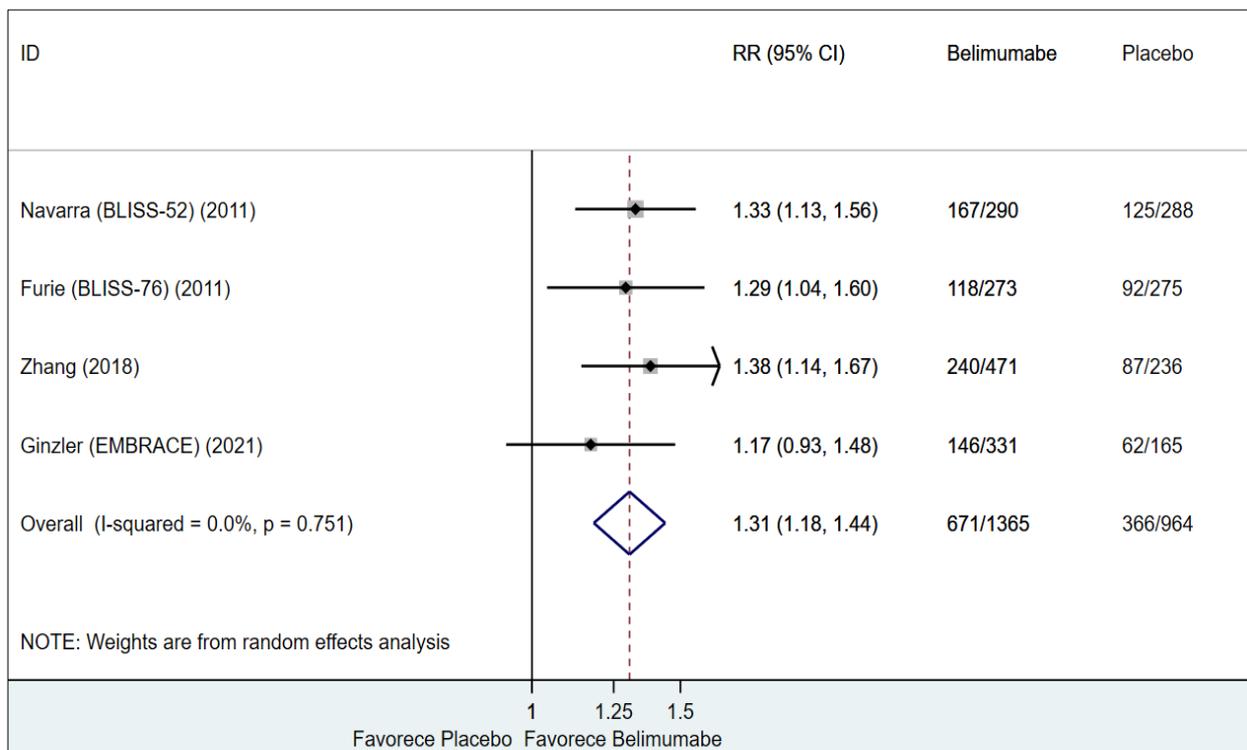


Figura 5. Efeito relativo sumário para o desfecho taxa de resposta SRI em 52 semanas.

Desfechos secundários de eficácia

Melhora (redução de pelo menos 4 pontos) na pontuação SELENA-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 SELENA-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 para melhora segundo SELENA-SLEDAI foi 12% (IC de 95%: 7% a 18%) superior no grupo belimumabe (545 de 1.034 participantes), quando comparado ao grupo placebo (321 de 799 participantes). O NNTB foi de 9 (IC de 95%: 6 a 14).

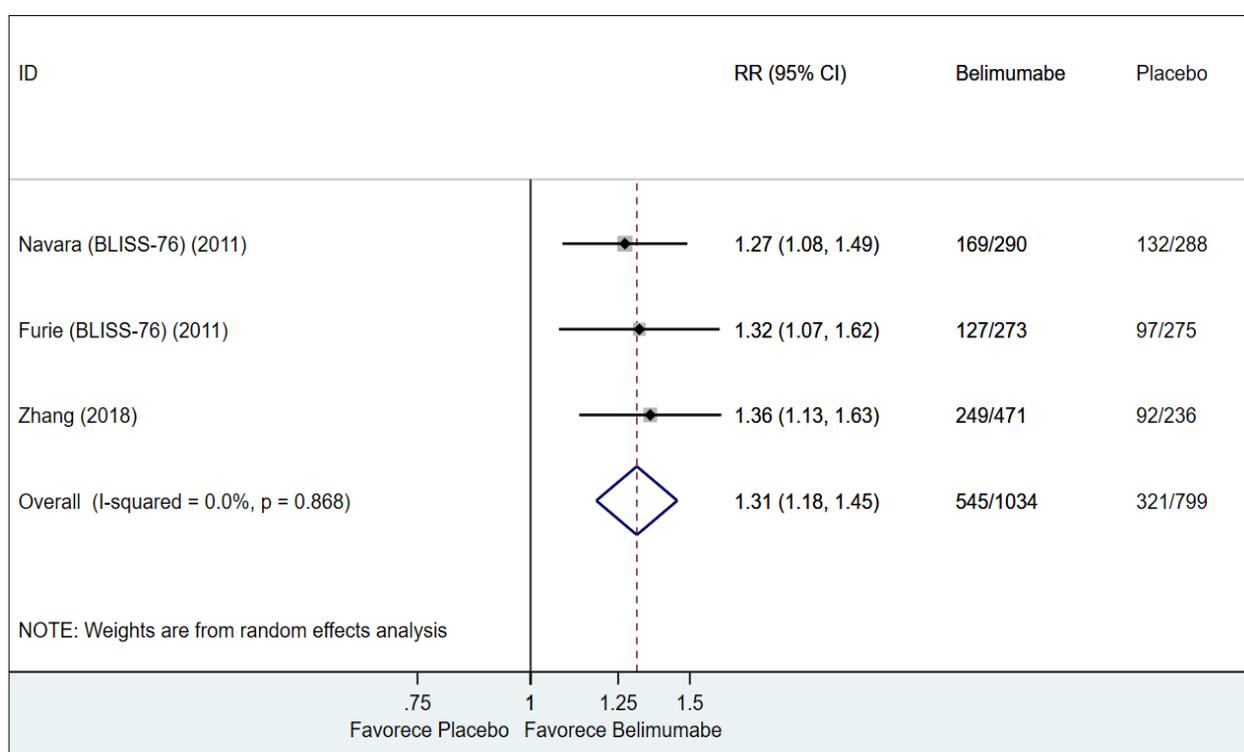


Figura 6. Efeito relativo sumário para o desfecho melhora (redução de pelo menos 4 pontos) na pontuação SELENA-SLEDAI em 52 semanas.

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%) para o grupo belimumabe em comparação ao grupo placebo. O NNTB foi de 22 (IC de 95%: 13 a 21).

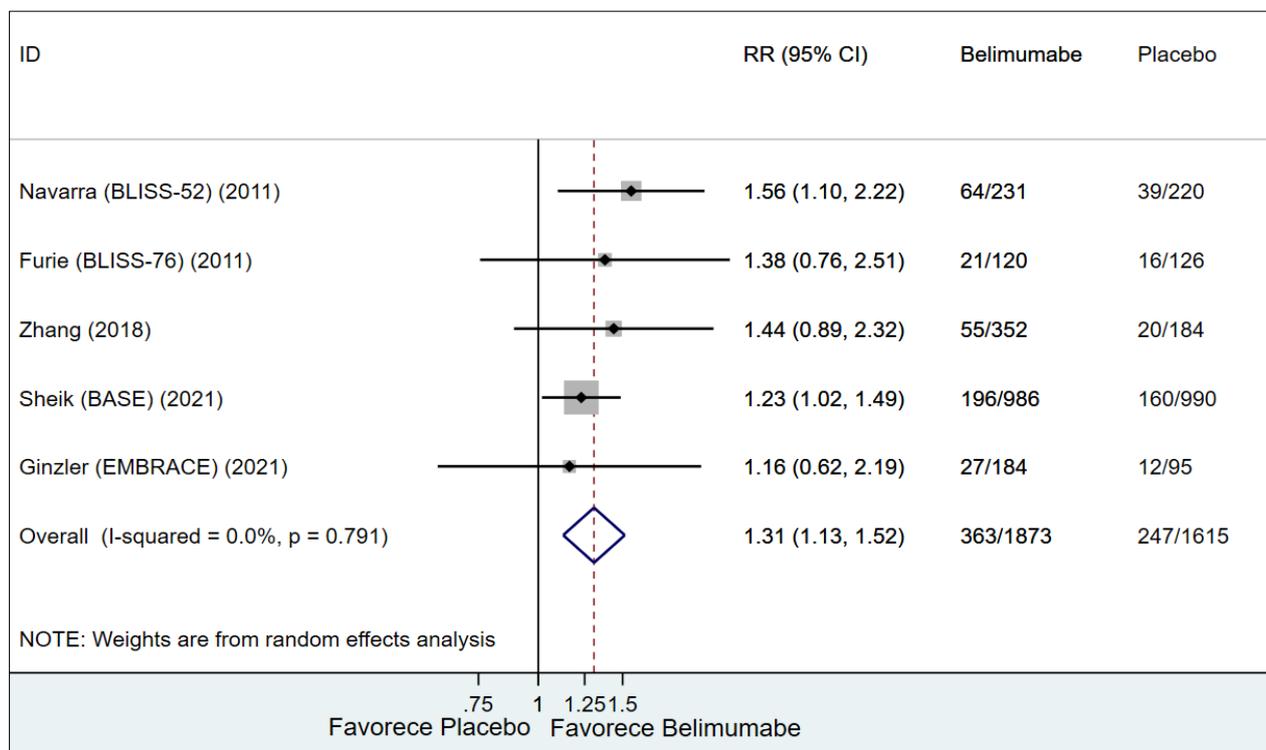


Figura 7. Efeito relativo sumário para o desfecho redução da dose de prednisona entre as semanas 40 e 52.

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; I² = 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).

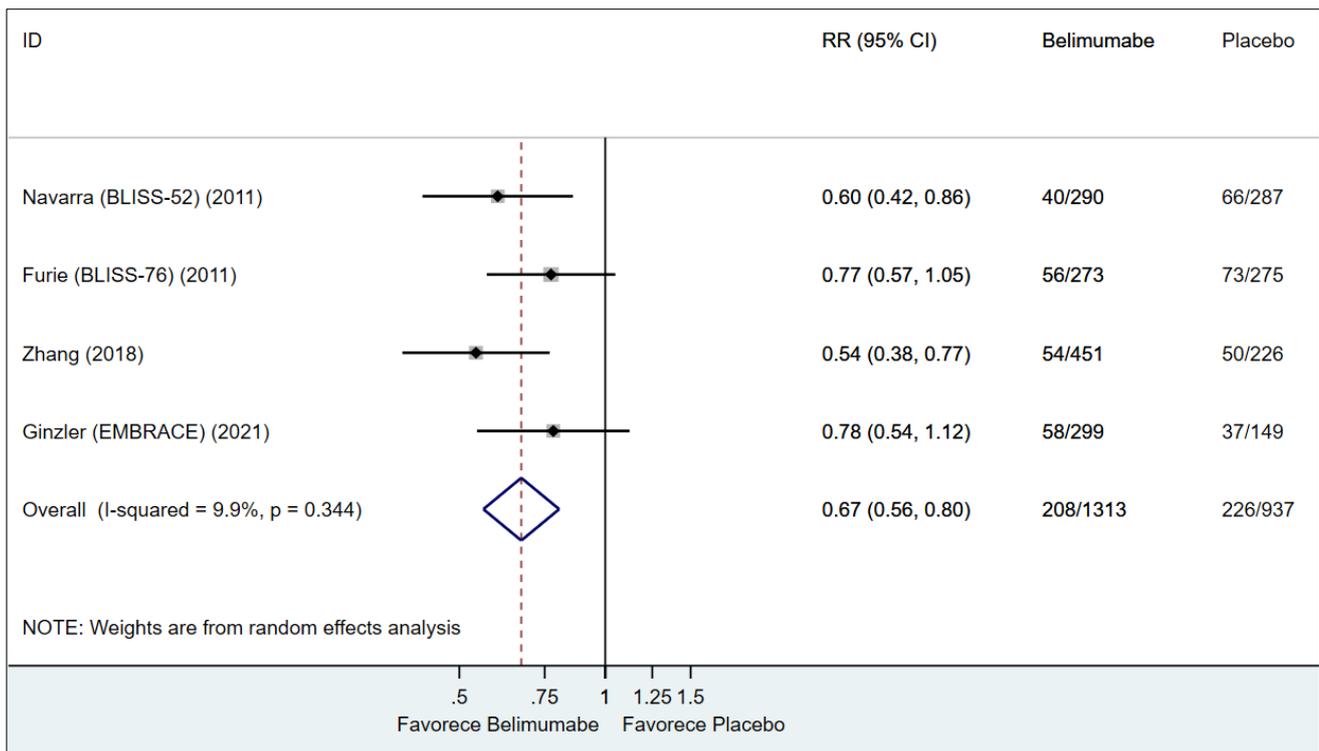


Figura 8. Efeito relativo sumário para o desfecho recidivas graves de acordo com SFI.

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).

Dano ao órgão (SDI)

Foi identificado um ECR que reportou o desfecho de dano ao órgão. Sheikh 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 completaram 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 à 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 este desfecho.

Desfechos centrados no paciente

Qualidade de vida relacionada à 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) no grupo belimumabe e de 3,35 (EP: 0,51) no grupo placebo. Na semana 52, foi observada uma maior pontuação do componente físico do SF-36 no grupo do belimumabe (3,44) em comparação ao grupo placebo (2,85). Na semana 76, a média da pontuação foi de 3,95 versus 3,37 para os grupos 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 significativas do risco de eventos adversos sérios entre os grupos do belimumabe e placebo, mas foi observada 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 belimumabe. O NNTB foi de 70 (IC de 95%: número necessário para causar malefício – NNTB 60 a NNTB 27).

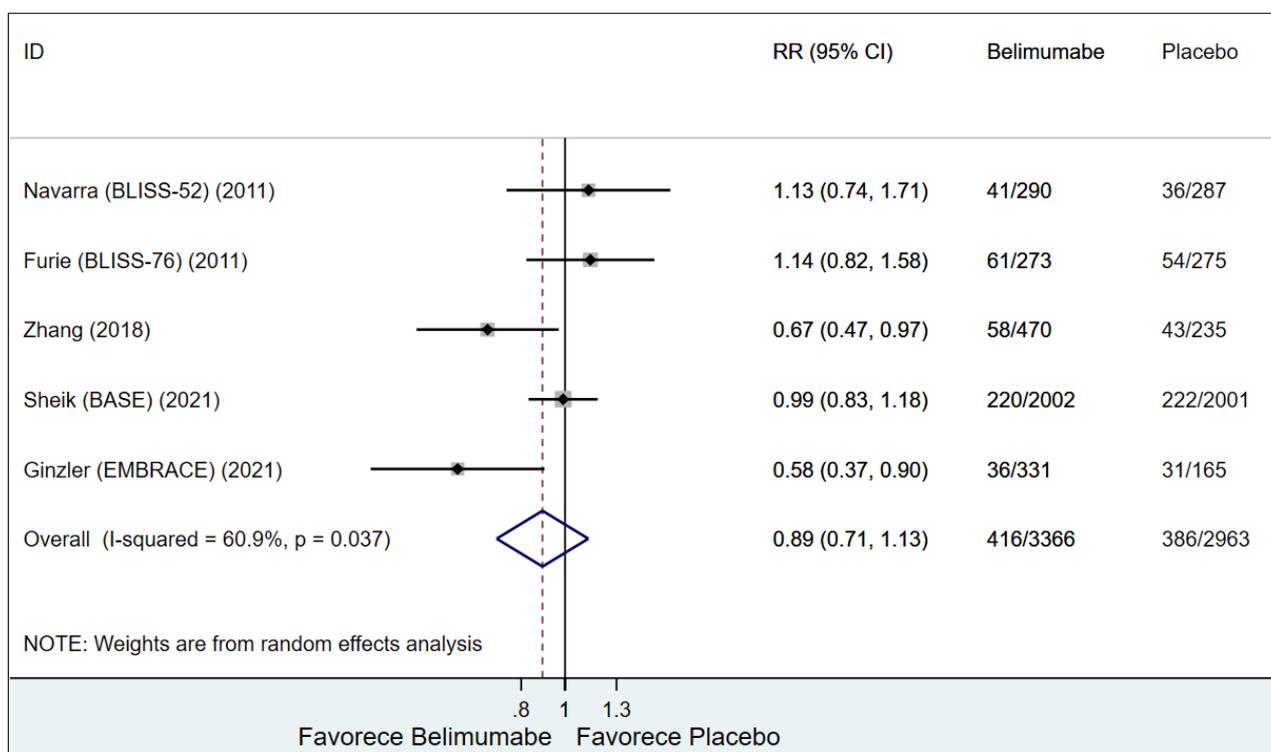


Figura 9. Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos sérios.

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; $p = 0,46$; $I^2 = 0\%$) (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).

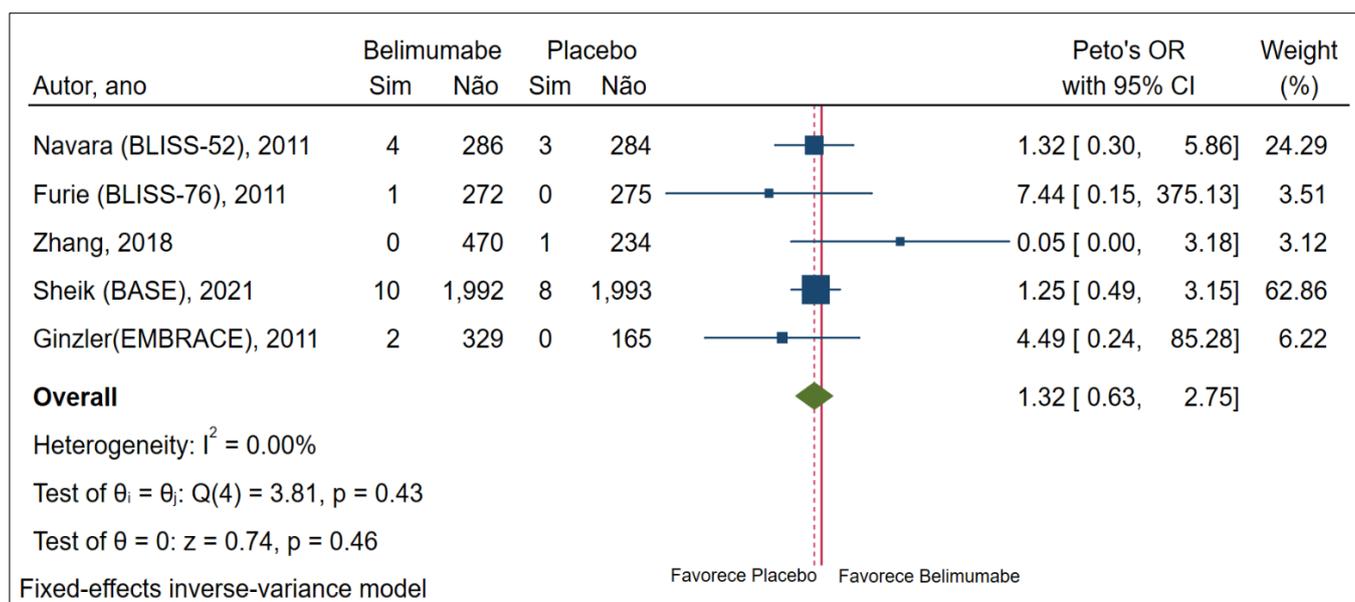


Figura 10. Efeito relativo sumário para o desfecho mortalidade.

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 experimentar 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.

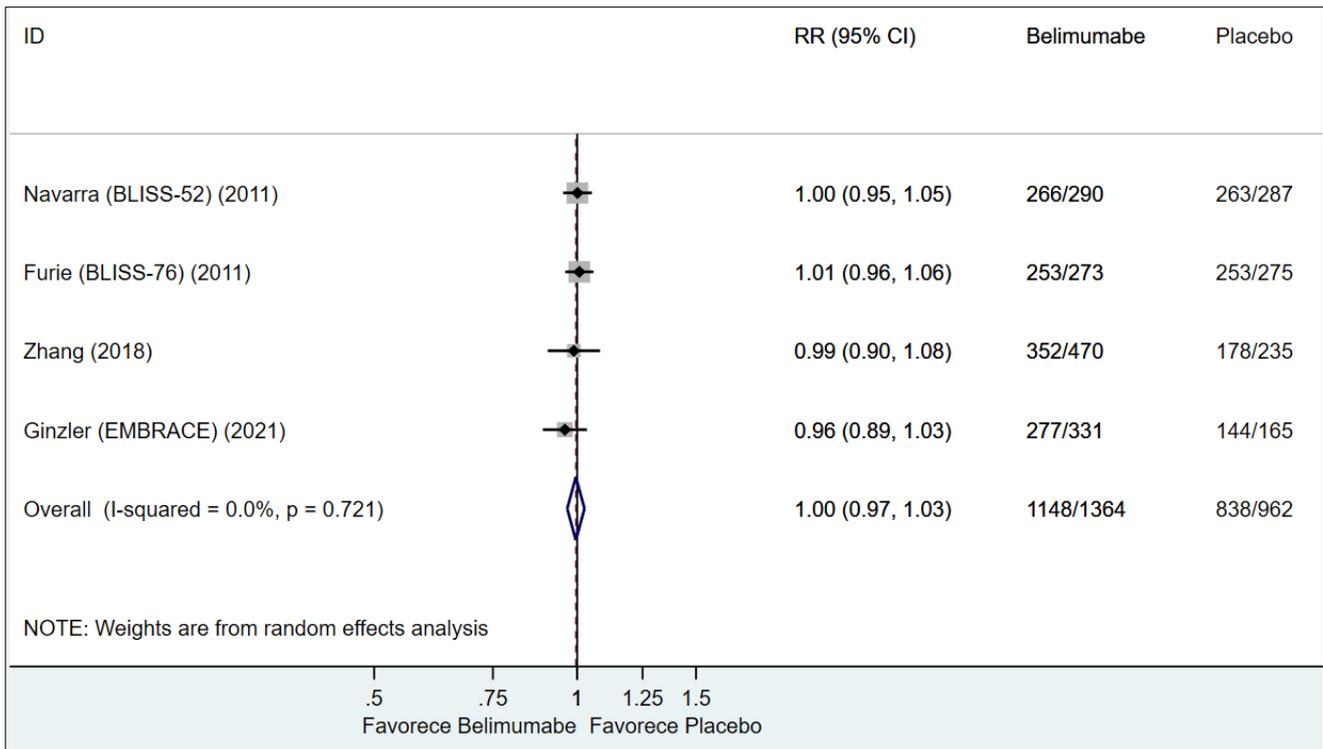


Figura 11. Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos.

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 1% (IC de 95%: -1% a 1%) menor para o grupo belimumabe em comparação ao grupo placebo.

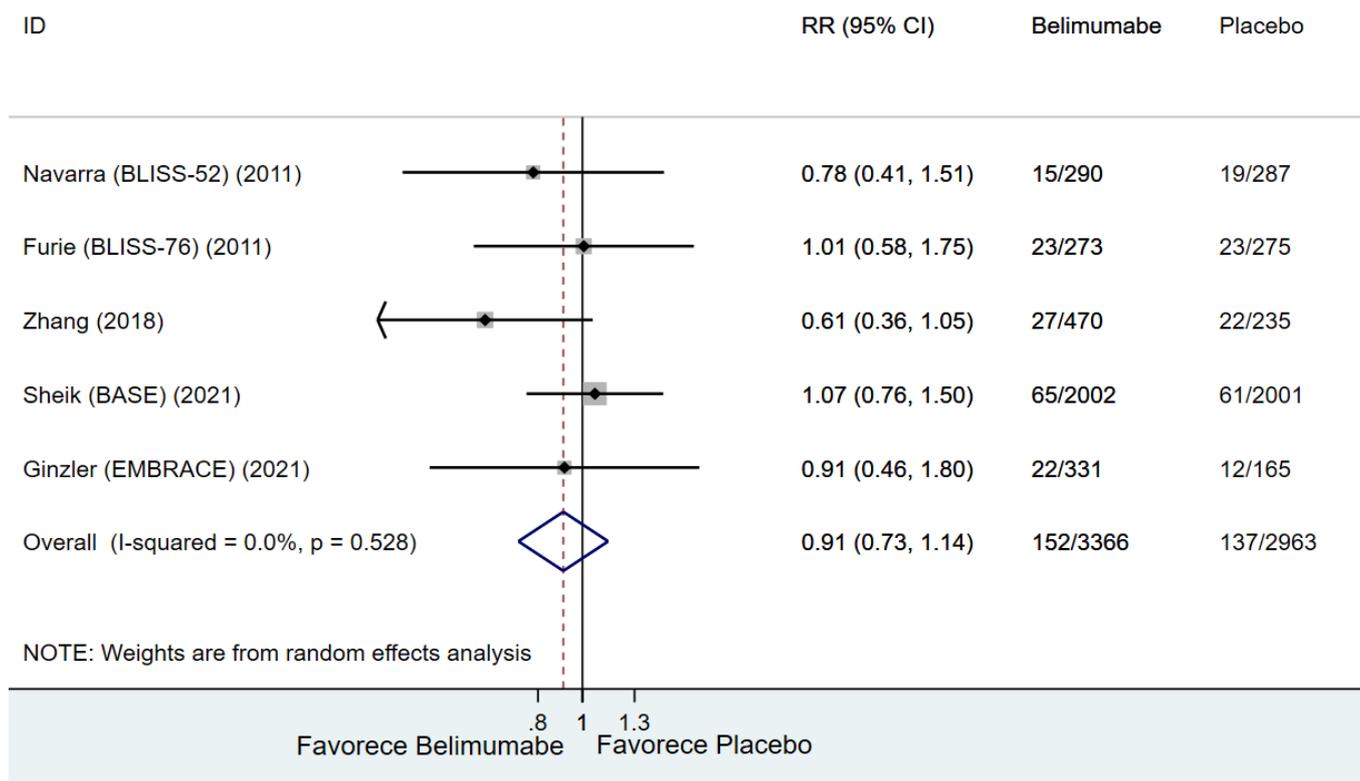


Figura 12. Efeito relativo sumário para o desfecho descontinuação devido aos eventos adversos.

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 SELINA-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 à 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; SELINA-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 resposta 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.

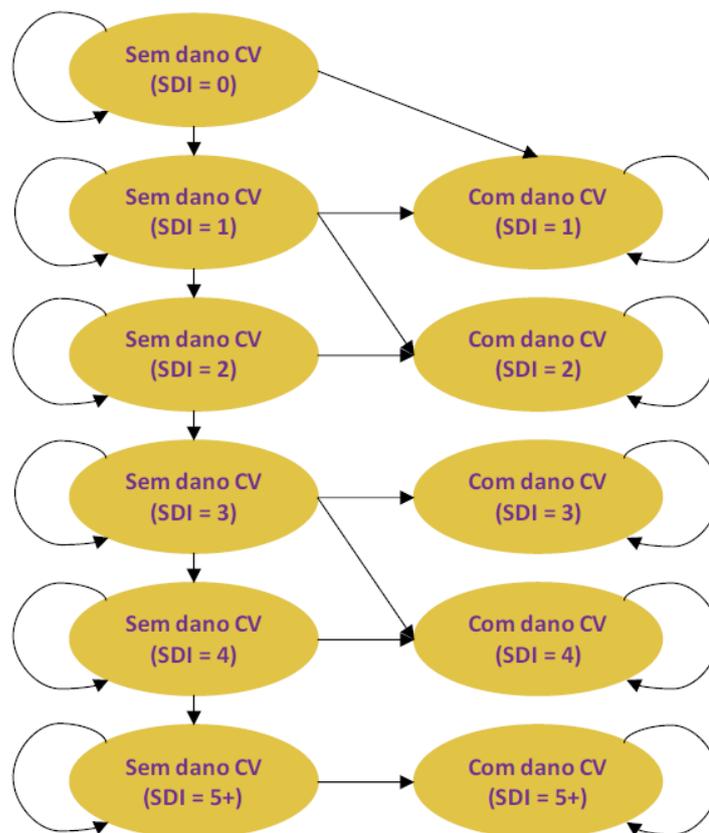
Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Não adequado. Não foram apresentadas justificativas para não ter sido adotado o modelo de custo-utilidade, preferência em doenças crônicas de acordo com as diretrizes metodológicas de avaliação econômica em saúde, apesar do modelo indicar 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)	Intervenção: <ul style="list-style-type: none">• belimumabe 400 mg (IV). Comparadores:	Parcialmente adequado. Adequado à intervenção proposta e às opções disponíveis no SUS, conforme Protocolo

	<ul style="list-style-type: none"> corticosteroide (prednisona) antimaláricos (hidroxicloroquina) imunossuppressores (azatioprina) 	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	Parcialmente adequado. Adequado às diretrizes metodológicas. O demandante escolheu um representante de cada classe

	<p>do paciente e tratamento de eventos adversos. Os custos anuais relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores), foram:</p> <p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> • belimumabe 400 mg (IV): R\$23.425,75 <p>Comparadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prednisona: R\$ 28,99 • hidroxiclороquina: R\$ 894,64 • azatioprina: R\$ 162,28 	<p>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.</p>
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. 	<p>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 responderes ao belimumabe.</p>
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	<p>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 simulações de Monte Carlos foram conduzidas com iterações na linguagem Visual Basic (VBA).</p>	<p>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, 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.</p>

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

Fonte: Dossiê do demandante.

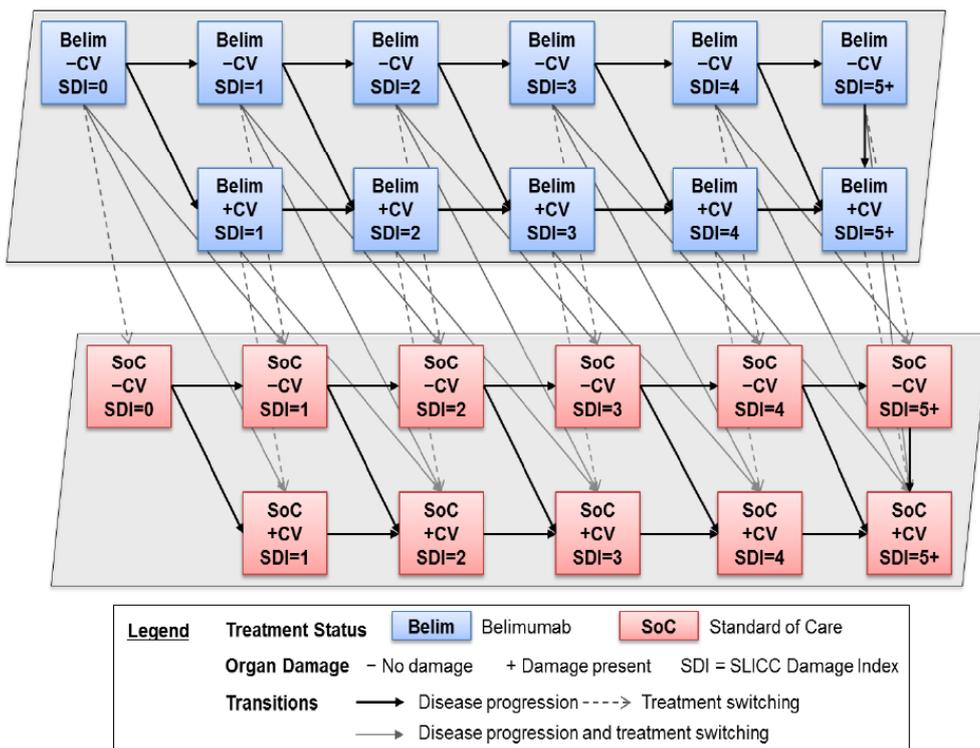
Figura 13. Representação do modelo de Markov submetido pelo demandante à análise da Conitec.

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 descontinuam 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:

- 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 (escore 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 (escore 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.



Fonte: CADTH, 2020 (81)

Figura 14. Representação do modelo de Markov submetido pelo demandante à análise da agência CADTH.

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 construída 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 quatro 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 em comparação 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. ¹Valores 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

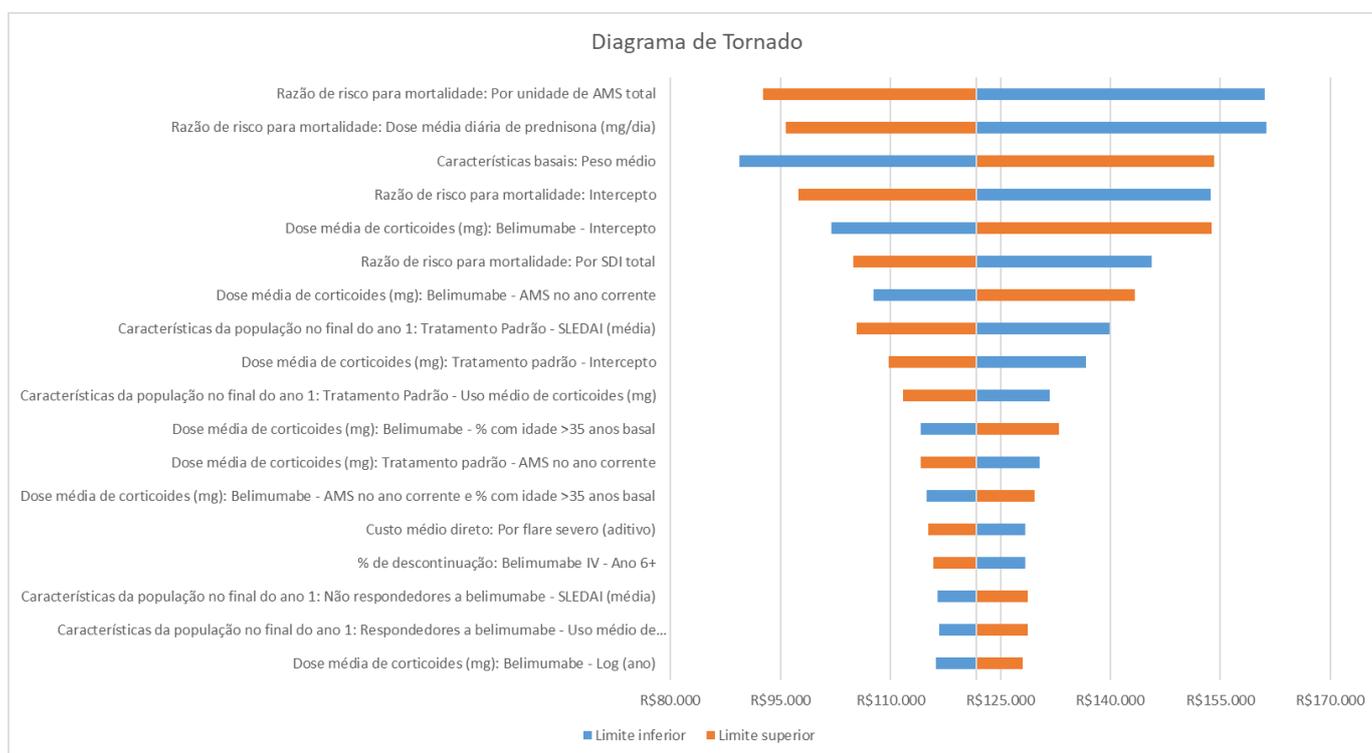
Notas: QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental. ¹Valores apresentados tendo a opção da terapia padrão sem belimumabe como referência.

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 tratar 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).



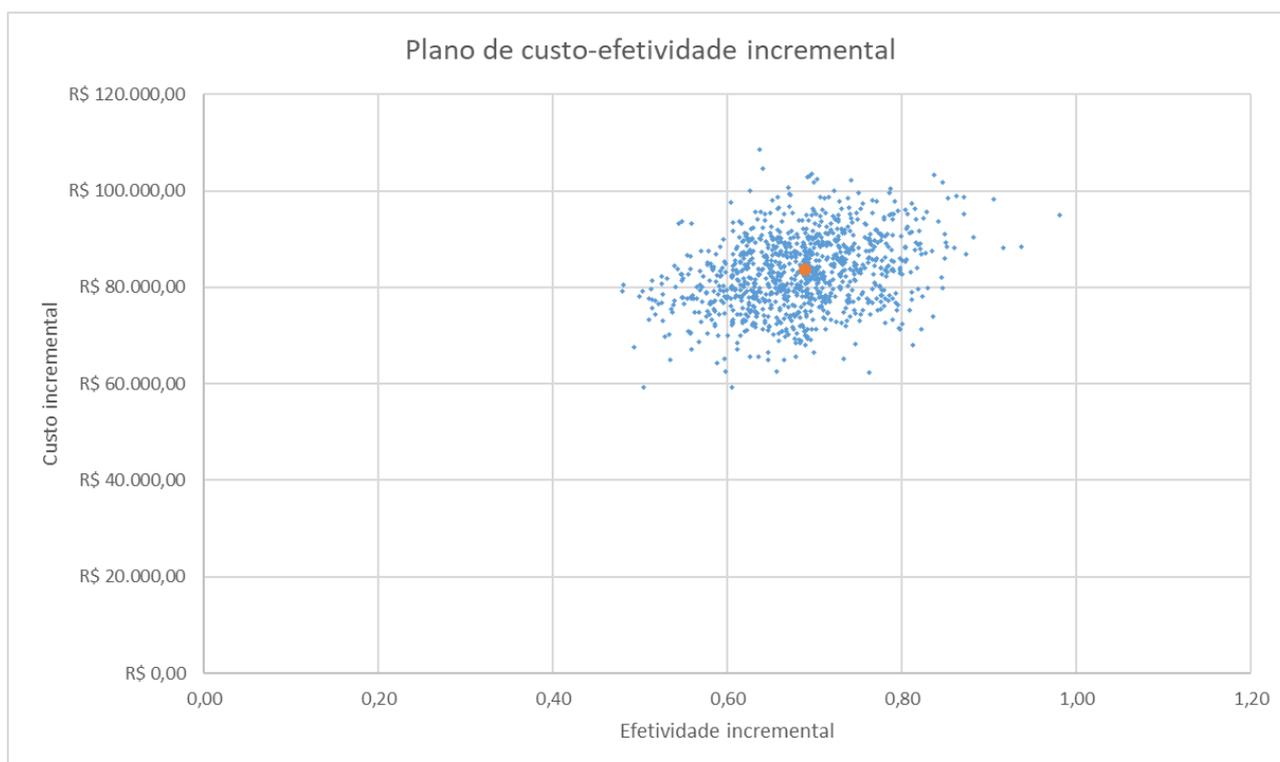
Fonte: Dossiê do demandante, 2022.

Figura 15. Análise de sensibilidade univariada com o diagrama de tornado.

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.

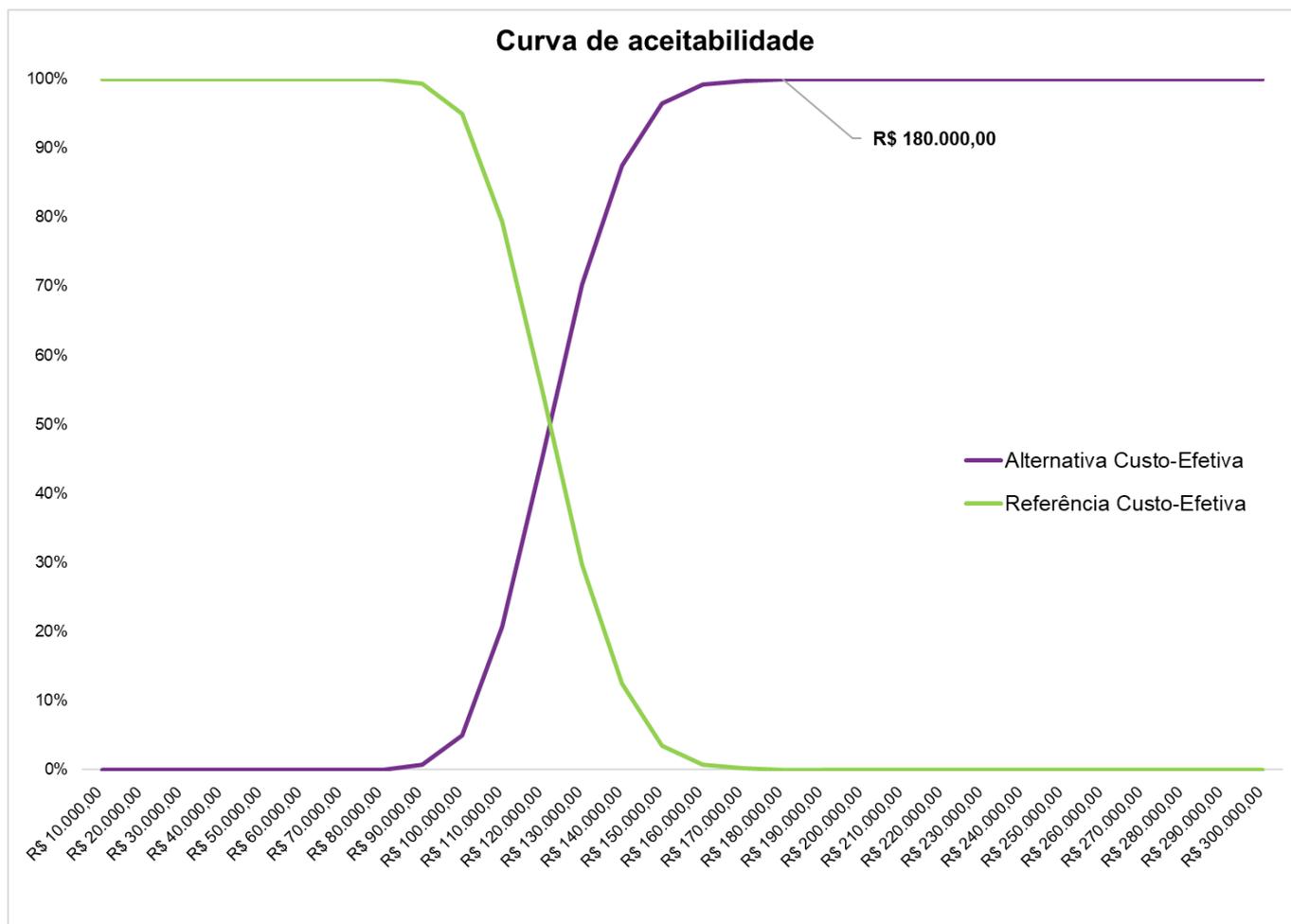
O plano de custo-efetividade com as 1000 simulações de Monte Carlo apresenta todos os cenários possíveis no primeiro quadrante, onde há um custo maior e maior efetividade em relação ao comparador disponível no SUS (Figura 16).



Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 16. Análise de sensibilidade probabilística realizada pelo 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).



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

Figura 17. Análise de sensibilidade probabilística realizada pelo parecerista.

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 10. 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 11. 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

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 (92):

- 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 (92).

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 imunossupressores 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 imunossupressores prévios.

Não foram identificadas tecnologias específicas para LES com alto grau de atividade apesar da terapia padrão, que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores 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 com 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, a 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), metotrexato e leflunomida. Com respeito aos efeitos adversos dos medicamentos, destaca os seguintes:

- Corticoide: inchaço, fadiga e baixa autoestima.
- Metotrexato: 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.

14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 01/2023 foi realizada no período de 17/01/2023 a 06/02/2023. Foram recebidas 2.066 contribuições, sendo 372 técnico-científicas e 1.694 sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde, pessoas interessadas no tema ou empresas. Foram consideradas apenas as contribuições enviadas durante o período estipulado, por meio do formulário próprio disponível no sítio eletrônico da Conitec.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes. A primeira parte inclui as características do participante. Já a segunda parte aborda as contribuições acerca do Relatório em consulta, sendo estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: (1) evidências clínicas, (2) avaliação econômica, (3) impacto orçamentário, (4) recomendação inicial da Conitec e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também apresenta duas partes: a primeira abrange as características do participante, enquanto a segunda traz as contribuições quanto ao Relatório em si, compreendendo três blocos de perguntas relacionadas à opinião do participante sobre: (1) recomendação inicial da Conitec, (2) experiência prévia com o medicamento em análise e (3) experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível no sítio eletrônico da Conitec (<<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>>).

14.1. Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 372 contribuições técnico-científicas, sendo 369 (99,2%) discordantes da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação do 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 imunossuppressores prévios. Os outros três respondentes (0,8%) relataram não ter opinião formada acerca da recomendação preliminar da Conitec.

14.1.1. Perfil dos participantes

Conforme detalhado na Tabela 12, 372 das contribuições analisadas provém de pessoa física (sendo que 156 se identificaram como profissional da saúde e 96 como pacientes) e dez foram de pessoa jurídica (sendo sete de Organizações da Sociedade Civil e uma da empresa fabricante da tecnologia avaliada – GlaxoSmithKline Brasil Ltda).

A idade dos participantes variou de 18 a 84 anos, com média de 38,9 ($\pm 11,7$) anos, sendo que 53,8% (n = 175) tinha entre 25 e 39 anos. A maioria foi do sexo feminino (n = 272; 73%), de cor/etnia branca (n = 243; 65%) e residente na Região Sul do Brasil (n = 196; 54,1%) (Tabela 12).

Tabela 12. Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 01/2023, por meio de formulário de contribuições técnico-científicas. Fevereiro, 2023, Brasil, (n = 372).

Característica	N (%)
Tipo de contribuição	
Profissional de saúde	156 (41,9)
Paciente	96 (25,8)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	88 (23,7)
Interessado no tema	22 (5,9)
Organização da Sociedade Civil	7 (1,9)
Outras empresas	2 (0,5)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (0,3)
Sexo	
Feminino	272 (73,1)
Masculino	100 (26,9)
Cor/etnia	
Branco	243 (65,3)

Pardo	92 (24,7)
Preto	27 (7,3)
Amarelo	8 (2,2)
Indígena	2 (0,5)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	1 (0,3)
18 a 24 anos	19 (5,8)
25 a 39 anos	175 (53,8)
40 a 59 anos	112 (34,5)
60 anos ou mais	18 (5,5)
Regiões Brasileiras	
Sul	196 (54,1)
Norte	81 (22,4)
Nordeste	63 (17,4)
Sudeste	22 (6,1)
Como ficou sabendo da Consulta Pública	
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	179 (48,1)
Redes sociais	120 (32,3)
Associação/entidade de classe	43 (11,6)
E-mail	7 (1,9)
Site da Conitec	7 (1,9)
Diário Oficial da União	1 (0,3)
Outro meio	15 (4,0)

14.1.2. Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

Foram enviadas 313 contribuições referentes à recomendação preliminar da Conitec, das quais todas se manifestaram contrárias à não incorporação do belimumabe para o tratamento do LES. Como justificativas, foram apontados potenciais benefícios ao paciente e ao SUS caso o belimumabe intravenoso fosse incorporado (Quadro 14).

Quadro 14. Trechos ilustrativos das contribuições técnico-científicas acerca da recomendação preliminar da Conitec.

Categorias	Trechos ilustrativos
Necessidade não atendida de tratamento para LES refratário e grave	<p><i>“Apesar da atual abordagem terapêutica disponível no SUS, ainda há necessidade não atendida por tratamentos eficazes, principalmente para aqueles pacientes com LES refratário grave. Assim, a inclusão do belimumabe representaria um importante ganho para um tratamento mais eficaz para estes pacientes.”</i> (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)</p> <p><i>“(…) ausência de outras terapias biológicas aprovadas para o tratamento do LES favorece a incorporação do belimumabe como alternativa para casos refratários e corticodependentes. Diferentemente de outras doenças reumatológicas como a artrite reumatoide que tem em seu PCDT aprovadas diversas medicações para casos de falha terapêutica, os pacientes com LES refratário não têm outra opção disponível.”</i> (Profissional da saúde)</p>

	<p>“A medicação em questão é a única atualmente disponível para casos graves de Lúpus. Temos acompanhado diversos casos em que as medicações convencionais não são suficientes para atingir um estado de remissão.” (Organização da Sociedade Civil)</p>
Aumento das opções de tratamento para o controle da doença	<p>“Com dados robustos de eficácia e recomendações, esse produto pode ajudar a aumentar o leque de possibilidades de tratamento oferecido pelo SUS, ajudando milhares de pacientes.” (Profissional da saúde)</p> <p>“As terapias existentes muito frequentemente falham e a aquisição de novas drogas inovadoras trarão novas perspectivas.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Medicamento importante para controle de alguns pacientes lúpicos refratários a terapia convencional. O micofenolato que foi incorporado já ajudou. Esse seria mais um medicamento no arsenal terapêutico.” (Profissional da saúde)</p>
Acesso ao medicamento	<p>“A incorporação deste medicamento ao SUS será de vital importância a todos aqueles que dependem do medicamento e não tem condições financeiras para comprá-lo.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>“Acho de grande importância o medicamento ser incorporado no SUS, pois é uma doença que está cada vez mais atingindo as pessoas e o tratamento é caro, muitas pessoas não tem condições.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>“O processo para conseguir o medicamento foi longo e tive que obter ordem judicial, acredito que se mais pessoas tivessem acesso ao medicamento ajudaria muito no tratamento.” (Paciente)</p> <p>“Infelizmente a demora do pedido por meio de processo judicial é muito prejudicial ao paciente é mesmo ao SUS que acaba gastando muito mais com processos.” (Profissional de saúde)</p>
Benefícios clínicos	<p>“Há evidências científicas suficientes do benefício do belimumabe na melhora da atividade e diminuição do risco de recidiva da doença, diminuição da dose de corticoesteroides, prevenção de danos e melhora de desfechos relacionados ao paciente com Lúpus, além de perfil da segurança.” (Profissional da saúde)</p> <p>“(...) contribui para melhor qualidade de vida do paciente, com menos efeitos colaterais.” (Profissional da saúde)</p> <p>“O impacto do dano secundário ao uso crônico de corticosteroide (...), manutenção de atividade de doença e baixa qualidade de vida dos pacientes LES refratário é algo que deve ser considerado pela CONITEC.” (Profissional da saúde)</p> <p>“Acredito que essa medicação deva ser incorporada, para que os pacientes com lúpus possam ter acesso a um remédio que mude o curso desta doença, pacientes que sofrem com acometimentos severos como dados a órgão, paciente corticodependentes com uma péssima qualidade de vida e estigmatizados.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>
Benefícios econômicos	<p>“Apesar de ser medicação de alto custo é uma opção que pode ser usada no lúpus refratário e levar a controle de doença e menor necessidade de corticoide levando a uma diminuição de custo com complicações do ttm e atividade de doença do les.” (Profissional da saúde)</p> <p>“De cerca de 1680 pacientes em acompanhamento em nosso centro, o belimumabe foi indicado em 5% dos casos e houve uso prévio em média de 4 (mínimo 2 - máximo 7) imunossuppressores/ imunomoduladores além de antimaláricos e glicocorticoides, sendo que próximo de 100% fizeram também o uso do micofenolato mofetil. Acreditamos, portanto, que o impacto orçamentário da incorporação do belimumabe será reduzido com a recém-incorporação do micofenolato mofetil no PCDT.” (Profissional da saúde)</p>

Fonte: Elaboração própria, com base nas contribuições da CP nº 01/2023.

14.1.3. Contribuições quanto às evidências clínicas

Foram recebidas 137 contribuições em relação às evidências clínicas, porém 48 respondentes declararam não possuir contribuição quanto a este aspecto ou enviaram comentários fora do escopo. De modo geral, foram destacados benefícios clínicos relacionados à eficácia e segurança do belimumabe para o tratamento do LES e à redução de complicações pelo uso prolongado de corticoides, além do acesso ao medicamento (Quadro 15).

Quadro 15. Trechos ilustrativos das contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas.

Categorias	Trechos ilustrativos
Eficácia e segurança para tratamento do LES	<i>“(…) opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento de pacientes com LES ativo, melhorando os desfechos clínicos, qualidade de vida relacionada à saúde e redução de dano à órgãos, sustentados a longo prazo, com segurança aceitável.”</i> (Empresa fabricante da tecnologia avaliada) <i>“Esse medicamento reduz de forma significativa a dose de corticoides, tem um perfil de segurança aceitável, tem uma redução significativa da atividade da doença e redução de flares severos. Redução de fadiga, dor, febre, rash malar e alopecia, que são acometimentos institucionais estigmatizantes.”</i> (Amigos, colegas ou profissionais de trabalho) <i>“Os estudos clínicos mostram melhora estatisticamente significativa da doença em pacientes com lúpus ativo versus a terapia imunossupressora padrão. Acompanho pacientes em uso dessa medicação e observo redução no número de exacerbações da doença, com melhora da qualidade de vida.”</i> (Profissional de saúde)
Redução de complicações pelo uso prolongado de corticoides	<i>“Reduz a dependência a corticoesteroides que tem muitos eventos adversos e inclusive aumentam o risco de infecções.”</i> (Profissional da saúde) <i>“(…) o que pode traduzir-se em poupar uso de corticoide - terapêutica padrão no lúpus que, apesar do baixíssimo custo, representa graves parefeitos ao longo prazo.”</i> (Profissional da saúde)
Acesso ao medicamento	<i>“(…) nunca consegui remissão do lúpus e infelizmente não tenho como pagar o tratamento com belimumabe. Já foi indicado várias vezes, mas não tenho acesso ao medicamento.”</i> (Paciente)

Fonte: Elaboração própria, com base nas contribuições da CP nº 01/2023.

Após a análise dos estudos citados e das publicações anexadas, verificou-se a ausência de evidências clínicas adicionais às já identificadas pelos pareceristas. Trata-se de estudos incluídos ou reportados no Relatório como excluídos (conforme Apêndices 3 e 4), além de artigos que não contemplavam a PICOT de interesse – com destaque para estudos com foco no tratamento da nefrite lúpica [BLISS-LN (95) e BeRLISS-LN (96)], avaliação do belimumabe subcutâneo [BLISS-SC (97)], estudos de extensão de ECR (59)(70)(72), análises *post-hoc* (68)(98), estudos observacionais que não incluíram os grupos de interesse (69)(99-109), revisão sistemática cujos motivos de exclusão foram justificados no Apêndice 4 (58)(77) e publicações correspondentes a artigos de revisão narrativa (67)(110-112), opinião de especialistas (113) e editorial de revista (114).

14.1.4. Contribuições quanto às evidências econômicas

No formulário de contribuições técnico-científicas, identificou-se um total de 83 registros que indicaram contribuições em relação à avaliação econômica. Após a avaliação do conteúdo destas contribuições, foram desconsideradas dez contribuições não especificadas (temas não relacionados à avaliação econômica).

Em resumo, as contribuições ressaltaram que a tecnologia poderia trazer benefícios econômicos por reduzir os custos com uso de outros medicamentos e intercorrências (ex: hospitalizações) e que o tratamento possui um alto custo para os pacientes. Algumas contribuições destacaram ainda o custo com a judicialização e que os impactos poderiam ser reduzidos com a implementação de um rígido protocolo de uso do tratamento. Tais pontos podem ser identificados nos seguintes exemplos de contribuições:

“Reduz os gastos de saúde pública em relação ao tratamento de comorbidades associadas ao uso de glicocorticoides, reduz abstenção ao trabalho e afastamento pelo inss, reduz gastos com internamentos hospitalares.”

“Infelizmente pessoas pobres, marginalizadas não tem como pagar esse remédio. Somente que é rico pode comprar. Só o rico entra em remissão do lúpus e tem uma qualidade de vida”

“O impacto do dano secundário ao uso crônico de corticosteroide (Urowitz M et al., 2022), manutenção de atividade de doença e baixa qualidade de vida dos pacientes com LES refratário é algo que deve ser considerado pela CONITEC.”

“O custo para o estado de compra descentralizada e acionamento da justiça é muito alto. Além do custo para o paciente financeiro e da sua própria saúde.”

Exceto pela contribuição do demandante e do Centro de Dispensação de Medicações de Alto Custo (CEDMAC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), nenhuma outra contribuição apontou elementos críticos ou sugestões do modelo econômico apresentado. As afirmações de redução de custos com outros tratamentos e intercorrências, como hospitalizações, foram consideradas no modelo de custo-efetividade, que considera os eventos em saúde citados e suas consequências financeiras. Uma exceção, seriam os custos sociais, como os custos indiretos relacionados à incapacidade, perda de produtividade e morte precoce, os quais extrapolam a perspectiva do SUS adotada no modelo. Em tais contribuições, não foram igualmente identificadas referências ou evidências diferentes daquelas já consideradas no Relatório de Recomendação preliminar que pudessem modificar a análise. As contribuições específicas sobre o modelo encaminhadas pelo demandante e CEDMAC-HCFMUSP serão analisadas a seguir.

Contribuição do CEDMAC-HCFMUSP

Fracionamento

Em relação ao belimumabe, em específico, a prática de fracionamento e compartilhamento de doses já está bem implementada no serviço. Os pacientes com indicação da droga são agendados nos mesmos dias da semana, visando compartilhamento de frascos entre os pacientes e a minimização do desperdício de recursos. Sugerimos, baseados em nossa experiência, o fomento à criação de novos centros de infusão como o CEDMAC pelo país, visando o acolhimento e acompanhamento próximo dos pacientes com LES e outras doenças autoimunes. A possibilidade de dispensação da droga via subcutânea é uma alternativa que pode ser considerada.

Análise de impacto orçamentário

No formulário de contribuições técnico-científicas, identificou-se um total de 48 registros que indicaram contribuições em relação à análise de impacto orçamentário. Após a avaliação do conteúdo destas contribuições, foram desconsideradas quatro contribuições não especificadas (temas não relacionados à análise de impacto orçamentário). Em resumo, de forma semelhante às contribuições sobre a avaliação econômica, as contribuições também ressaltaram que a tecnologia poderia trazer benefícios econômicos por reduzir os custos com uso de outros medicamentos e intercorrências (ex: hospitalizações) e que o tratamento possui um alto custo para os pacientes. Como possível solução ao impacto orçamentário, algumas contribuições destacaram que os impactos poderiam ser reduzidos com a implementação de um rígido protocolo de uso do tratamento. Foram também compartilhados dados de acessos administrativos e por via judicial em alguns estados. Tais pontos podem ser identificados nos seguintes exemplos:

“Diante da possibilidade de menor gastos com internações, poderia haver uma redução a médio a curto, médio e longo prazo, dos custos com os pacientes com LES.”

“O impacto é desastroso, pois o pobre tem que escolher entre, alimentar seus filhos, Oi comprar seus medicamentos para o Luís, que muitas vezes nem dá para comprar, principalmente no momento em que vivemos agora.”

“Hoje a SES/SP possui 371 demandas para belimumabe sendo atendidas administrativamente e 76 pacientes em atendimento judicial, onerado o Estado, por ano, em aprox. R\$ 20 milhões via administrativa e R\$ 3 milhões em ações judiciais.”

Exceto pela contribuição do demandante e do CEDMAC-HCFMUSP, nenhuma contribuição apontou elementos críticos ou sugestões do modelo econômico apresentado, assim como não foram identificadas referências ou evidências diferentes daquelas já consideradas no Relatório de Recomendação preliminar. Na contribuição específica do CEDMAC-HCFMUSP, é possível identificar que o fracionamento de doses, apesar de não totalmente implementado, possa ser uma prática adotada de acordo com a devida organização do serviço. Como sugestão, reforça-se ainda o ganho operacional com a possível ampliação de centros de infusão no SUS:

“Em relação ao belimumabe, em específico, a prática de fracionamento e compartilhamento de doses já está bem implementada no serviço. Os pacientes com indicação da droga são agendados nos mesmos dias da semana, visando compartilhamento de frascos entre os pacientes e a minimização do desperdício de recursos. Sugerimos, baseados em nossa experiência, o fomento à criação de novos centros de infusão como o CEDMAC pelo país, visando

o acolhimento e acompanhamento próximo dos pacientes com LES e outras doenças autoimunes.”

A seguir, serão detalhadas as contribuições específicas do demandante.

Contribuição do fabricante

Em sua contribuição, o fabricante encaminhou um documento onde destaca os pontos de incerteza levantados no Relatório preliminar da Conitec. Tais pontos serão aqui discutidos. Primeiramente, foram considerados os questionamentos do modelo de avaliação econômica:

Não adoção do modelo de custo-utilidade

O fabricante afirma ter adotado a escolha de não apresentar a RCEI em termos de QALY pelo fato de os dados de utilidade serem provenientes de contextos internacionais. É fato que a qualidade de vida relacionada à saúde é um constructo com possíveis impactos do contexto de obtenção de suas estimativas. Entretanto, como discutido nas diretrizes de uso de dados de utilidade, publicadas por Santos (115), na ausência de dados locais é possível considerarmos outras opções de estimativas, incluindo dados internacionais. Em sua contribuição, o demandante reconhece essa possibilidade e a adota em sua proposta de revisão do modelo.

Ausência de justificativa da não inclusão da solução para injeção subcutânea, 200 mg/mL

De acordo com sua contribuição, o demandante justifica a escolha única da apresentação de 400 mg como resultado de uma análise de cenários de sustentabilidade do abastecimento do mercado brasileiro pelo Ministério da Saúde. Não foram apresentados dados ou estimativas desta análise, entretanto, pautou-se nela mais um argumento para a redução de preços proposta pelo demandante.

Pressuposto do modelo de escores SLEDAI semelhantes na ausência de resposta

O demandante concorda com o apontamento da necessidade de considerar a ponderação de pacientes respondedores ou não na definição do escore médio da escala SLEDAI, ponto este apontado no Relatório preliminar. Contudo, destaca em sua contribuição que a média ponderada de 37,90% de pacientes respondedores no grupo terapia padrão com um escore de SLEDAI de 4,46 e 62,10% de não respondedores no grupo de terapia padrão com um escore de 8,21, resultando na média ponderada de SLEDAI de 6,79 seria uma estimativa mais apropriada a partir do grupo em análise (116). Neste parecer, a Secretaria-Executiva da Conitec concorda com as justificativas e novas estimativas apresentadas.

Pressuposto de fracionamento de doses

Em sua contribuição, o demandante justifica a escolha de uma dose fracionada a partir do conhecimento de experiência locais de otimização de doses com sucesso de implementação. Contudo, reconhece que esta não seria uma realidade prontamente adotada em todo o sistema e ao revisar seu modelo considerou a abordagem com a necessidade de dois frascos de 400 mg de belimumabe por dose (800 mg/dose) para atender um paciente com peso médio de 65,21 kg, e que o excedente da dose não seria utilizado (Tabela 13).

Tabela 13. Custos atualizados do modelo conforme recomendação preliminar da Conitec.

Belimumabe	% de uso	Dose	Custo por dose	Custo total
Belimumabe 400 mg	100,00%	10,00 mg/kg	R\$2.055,64 ^a	R\$26.723,36
Tratamento padrão	% de uso	Dose	Custo por mg^b	Custo total
Corticosteroide	71,30%	8,80 mg	R\$0,0104	R\$23,74
Antimaláricos	75,65%	400 mg	R\$0,0025	R\$278,88
Imunossupressores	24,35%	2,50 mg/kg	R\$0,0078	R\$112,87
Total				R\$27.138,86

^a Preço sem considerar fracionamento de doses, ou seja, dois frascos de 400 mg por dose e com novo preço proposto (R\$ 1.027,82). ^b Preços atualizados pela CONITEC, considerando fracionamento de doses para terapia padrão.
Fonte: Contribuição do demandante

Nova proposta de preços para a Conitec

O demandante apresenta uma nova proposta de preço em sua contribuição. Contudo, argumenta que o indicador de 12,5% de desconto sugerido pela Conitec não permite a sua disponibilização no mercado brasileiro. Não são apresentados dados ou estimativas que suportem tal barreira, contudo, é apresentada uma nova proposta de preço a partir dos novos ajustes do modelo encaminhado. O demandante propõe um novo preço de R\$ 1.027,82 por frasco de 400 mg de belimumabe, o que reflete um desconto de 7,0% sobre o preço inicialmente submetido (R\$ 1.105,34). A partir desta nova proposta e das atualizações sugeridas do modelo de avaliação econômica, o demandante apresenta uma RCEI de R\$ 245.471,82 (Tabela 14).

Tabela 14. Razão de custo-efetividade incremental do modelo econômico atualizado.

Cenários	Tecnologia	Custo de tratamento	Efetividade	Custo incremental ¹	Efetividade incremental	RCUI ¹
Adoção do QALY como desfecho + atualização de preços ² + novo desconto proposto (64,2%) ² + equivalência de atividade com níveis de resposta ³ + sem fracionamento de doses ⁴	Terapia padrão	R\$ 65.485,58	7,98	R\$ 103.170,78	0,42 (QALY)	R\$ 245.471,82
	Belimumabe	R\$ 168.656,36	8,40			

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

² Considera a atualização de preços da terapia padrão conforme relatório CONITEC além do novo preço proposto de belimumabe (R\$ 1.027,82)

³ Considera SLEDAI no ano 1 para grupo recebendo terapia padrão de 6,79 (resultante da média ponderada de 37,90% de pacientes respondedores no grupo terapia padrão com um escore de 4,46 e 62,10% de não respondedores no grupo de terapia padrão com um escore de 8,21).

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: Contribuição do demandante.

Adicionalmente, o demandante destaca que desoneração de impostos levaria o custo do frasco de belimumabe a um valor de R\$ 758,00 e conseqüentemente uma RCEI de R\$ 165.333,46 por QALY. As estimativas apresentadas são consistentes com as atualizações sugeridas no Relatório preliminar da Conitec.

Além do modelo de avaliação econômica, o demandante apresentou contribuições em relação à análise de impacto orçamentário apresentada no Relatório preliminar:

Divergências no percentual de falha ao tratamento

Em sua contribuição, o demandante argumenta que o percentual de 1,58% de falha seria consistente com os dados disponíveis no Datasus. Todavia, destaca-se aqui que podem de fato haver divergências com a subestimação de tratamento de pacientes que recebem tratamento por meio de procedimentos autorizados mediante a emissão de APAC, onde a limitação do número do código do procedimento principal único poderia subestimar outros possíveis tratamentos feitos pelo mesmo paciente. Ainda em seu argumento, o demandante ressalta que a falha terapêutica de 42% seria demasiada, provocando uma superestimação, além de não ser consistente com o tratamento aplicado e o contexto de mundo real. A Secretaria-Executiva da Conitec concorda com o argumento, sendo, entretanto, a melhor estimativa disponível no momento da discussão do Relatório preliminar.

Para tanto, o demandante apresenta uma nova estimativa de falha no valor de 10%, obtida após análise realizada pelo CEDMAC-HCFMUSP com base nos dados de dispensações para LES na instituição. Apesar disso, o demandante não apresenta referências, forma de obtenção, contato ou qualquer dado que permita dimensionar a precisão desta

estimativa citada. Contudo, tal estimativa é consistente com valores indicados em contribuição própria na Consulta Pública realizada por integrantes do CEDMAC-HCFMUSP, onde cita-se que do total de 1680 pacientes em acompanhamento em seu centro, o belimumabe foi indicado em 5% dos casos, havendo registro de uso prévio em média de 4 (amplitude de 2 a 7) medicamentos. Dado que o CEDMAC afirma ser a falha a pelo menos dois imunossuppressores seu critério de indicação ao belimumabe, considera-se que a nova estimativa de 10% de falha apresentada pelo demandante seria mais conservadora e consistente com os dados de mundo real do que a estimativa anterior de 1,58%, assim como a estimativa de 42% proveniente do contexto dos ensaios clínicos.

Com base nas atualizações sugeridas pela Conitec, novo dado de falha e proposta de preço, o demandante apresenta uma nova versão de sua análise de impacto orçamentário (Tabela 15).

Tabela 15. População delimitada em nova análise de impacto orçamentário.

		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 lúpus do sistema nervoso central ativo grave	46,99%	35.315	40.682	46.865	53.988	62.193
Proporção de pacientes Anti-dsDNA e baixo complemento (C3 ou C4)	52,02%	18.371	21.163	24.379	28.084	32.352
Proporção de pacientes com doença ativa (SELENA-SLEDAI ≥ 10)	65,50%	12.033	13.861	15.968	18.395	21.191
Proporção de pacientes em uso de imunossupressor no SUS	33,91%	4.080	4.700	5.415	6.238	7.186
Proporção de pacientes com falha a dois imunossuppressores	10,00%	408	470	541	624	719

Fonte: Contribuição do demandante.

Neste novo modelo, a incorporação do belimumabe 400 mg como terapia adjuvante ao tratamento padrão resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 5.450.953,00 em 2023, chegando a R\$ 19.199.373,00 em 2027, acumulando em cinco anos um total de R\$ 57.933.312,00 (Tabela 16).

Tabela 16. Resultados da nova análise de impacto orçamentário.

Ano	Cenário referência	Cenário Projetado	Incremental
2023	R\$171.526	R\$5.622.480	R\$5.450.953
2024	R\$197.595	R\$8.046.854	R\$7.849.259
2025	R\$227.627	R\$11.078.283	R\$10.850.657
2026	R\$262.222	R\$14.845.292	R\$14.583.070
2027	R\$302.075	R\$19.501.449	R\$19.199.373
Total	R\$1.161.046	R\$59.094.358	R\$57.933.312

Fonte: Contribuição do demandante.

Um ponto importante a ser destacado é de que, em sua atualização, o demandante inclui um filtro adicional de seleção de pacientes, considerando que apenas 33,91% estariam em uso de imunossupressores. Este filtro não estava presente em sua versão anterior e não foram compartilhados comentários e justificativas para sua adoção no modelo atualizado. Dado que fica claro se a estimativa de 10%, baseada nos dados de mundo real compartilhados pela USP, seria da população total delineada ou apenas daqueles em uso de imunossupressores, a não consideração deste filtro implicaria em um valor diferente de impacto orçamentário de R\$16.074.732 em 2023, chegando a R\$56.618.496 em 2027, acumulando em cinco anos um total de R\$ 170.843.961

Semelhante ao que foi discutido no modelo de avaliação econômica, o demandante destaca que o impacto acumulado em cinco anos na hipótese de desoneração de impostos do belimumabe seria de R\$ 42.722.000,00.

14.1.5. Contribuições além dos aspectos citados

Dos 104 participantes que responderam o item sobre contribuições além dos aspectos citados, 59 não submeteram conteúdo passível de análise. De modo geral, as demais respostas reforçaram o posicionamento dos participantes a favor da incorporação do medicamento no SUS, conforme demonstrado nos trechos a seguir:

“Acredito que a incorporação do belimumabe ao SUS vai acrescentar mais uma opção terapêutica dessa doença tão prevalente no Brasil e vai ajudar no controle de atividade de doença, evitando dano e internações.” (Profissional de saúde)

“É muito angustiante para o médico estar diante de um paciente com lúpus em atividade, refratário aos imunossupressores disponíveis, e não ter como tratar. Assim, a incorporação dessa medicação é de extrema importância.” (Profissional de saúde)

“Quem tem lúpus precisa se sentir vivo, ter qualidade de vida e não apenas sobreviver.”
(Paciente)

Em particular, destacam-se as contribuições enviadas pelo Grupo de Farmacologia (GF) da CAF/SES/SP, com participação da equipe médica do ambulatório de LES da Disciplina de Reumatologia e do CEDMAC-HCFMUSP. Segundo reportado, trata-se de um centro terciário de saúde com mais de sete anos de uso do belimumabe, sendo o *“maior centro brasileiro em número de pacientes utilizando a mesma”*.

Tendo em vista a experiência dos especialistas, foram enviadas contribuições relacionadas aos critérios para incorporação do belimumabe e quanto à experiência no uso deste medicamento, incluindo a falha terapêutica prévia, sucesso no uso do belimumabe e aspectos operacionais (Quadro 16).

Quadro 16. Trechos ilustrativos das contribuições técnico-científicas além dos aspectos citados.

Critérios	Trechos ilustrativos
<p>Critérios para incorporação do belimumabe</p>	<p><i>“Nossa principal solicitação é a inclusão do medicamento Belimumabe IV para pacientes com LES (a partir de 5 anos de idade) com intolerância, falha/ refratariedade ou recidivas com a terapia padrão com pelo menos dois imunossupressores utilizados em doses adequadas pelo período de três a seis meses.”</i></p> <p><i>“Em relação ao parâmetro de falha terapêutica considerado na solicitação inicial de incorporação da medicação (falha a 2 imunossupressores) esse foi o critério utilizado pelo CEDMAC HCFMUSP para utilização da droga até o final de 2022.</i></p> <p><i>“Com a incorporação recente do micofenolato mofetil, medicação com efeito positivo em diversos domínios de atividade do LES (cutâneo, articular, serosas, renal, neurológico, hematológico, imunológico) consideramos que o critério para disponibilização do belimumabe em nosso serviço agora seja ajustado para falha a 2 imunossupressores, incluindo obrigatoriamente micofenolato mofetil como uma das drogas. Essa sugestão baseia-se na nossa experiência positiva com o micofenolato mofetil, disponível em nossa instituição há vários anos, em reduzir a atividade de doença quando outros imunossupressores (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate e ciclosporina) e imunomoduladores (danazol, talidomida) falharam.”</i></p> <p><i>“Acreditamos, portanto, que o impacto orçamentário da incorporação do belimumabe será reduzido com a recém-incorporação do micofenolato mofetil no PCDT.”</i></p>
<p>Falha terapêutica prévia e experiência no uso do belimumabe</p>	<p><i>“Do total de cerca de 1680 pacientes em acompanhamento em nosso centro terciário, o belimumabe foi indicado em 5% dos casos e houve uso prévio em média de 4 (mínimo 2 - máximo 7) imunossupressores/ imunomoduladores além de antimaláricos e glicocorticoides, sendo que próximo de 100% fizeram também o uso do micofenolato mofetil.”</i></p> <p><i>“O belimumabe foi indicado em 5% dos pacientes em seguimento no nosso ambulatório, tendo apresentado sucesso terapêutico em 84,4% dos casos indicados. Essa taxa representa um excelente resultado, ainda mais se considerado tratar-se de um centro terciário com seguimento de casos graves e refratários. Em nossa casuística, 26% dos pacientes que fizeram uso do belimumabe já haviam falhado anteriormente a pelo menos uma outra terapia biológica para o LES, e destes casos mais complexos e refratários 1/3 respondeu adequadamente ao belimumabe.”</i></p>
<p>Aspectos operacionais</p>	<p><i>“As preocupações operacionais com a incorporação do belimumabe devem ser também consideradas. Nesse âmbito, a parceria da Secretaria do Estado de São Paulo com o CEDMAC sempre prezou pela farmacoeconomia. Em relação ao belimumabe, em específico, a prática de fracionamento e compartilhamento de doses já está bem implementada no serviço. Os pacientes com indicação da droga são agendados nos mesmos dias da semana, visando compartilhamento de frascos entre os pacientes e a minimização do desperdício de recursos. Sugerimos, baseados em nossa experiência, o fomento à criação de novos centros de infusão como o CEDMAC pelo país, visando o acolhimento e acompanhamento próximo dos pacientes com LES e outras doenças autoimunes. A possibilidade de dispensação da droga via subcutânea é uma alternativa que pode ser considerada.”</i></p>

Fonte: Elaboração própria, com base nas contribuições da CP nº 01/2023.

14.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

Foi realizada uma análise de conteúdo temática dos dados obtidos por meio do formulário de consulta pública, divididos pelas macrocategorias do próprio formulário, a saber: comentários sobre a recomendação preliminar da Conitec; experiências positivas e negativas com o medicamento em avaliação; experiências positivas e negativas com outras tecnologias. Na fase de pré-análise, procedeu-se a uma primeira leitura dos dados de todas as pessoas que contribuíram na CP e, na segunda fase, a identificação dos núcleos temáticos e a codificação de todas as respostas enviadas com utilização do *software* NVivo®. Os critérios de codificação prioritários foram: 1. Identificar os argumentos utilizados pelos participantes da consulta para justificar a incorporação ou não do belimumabe intravenoso no SUS; 2.

Identificar as experiências positivas e negativas com o medicamento e com outras tecnologias; e 3. Identificar os núcleos temáticos emergentes que, porventura, tenham surgido no processo de consulta.

As categorias de análise foram identificadas e conceitualmente definidas separadamente pelos analisadores da CP e, em seguida, partilhadas e consensuadas entre eles. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos sociais participantes na busca de similaridades e diferenças. As variáveis qualitativas da Consulta Pública nº 01/2023 foram descritas por meio de frequências simples e relativa.

14.2.1. Perfil dos participantes

Foram recebidas 1.694 respostas sobre experiência ou opinião de pacientes; familiares, amigos ou cuidadores de pacientes; profissionais de saúde; empresas e pessoas interessadas.

Destaca-se a maior participação de pessoas que se identificam como do sexo feminino (76%); de cor ou etnia parda (48,8%) e do grupo etário entre 25 e 39 anos (55,6%). Pessoas da Região Sudeste respondem pela maioria das participações (57,2%) (Tabela 17).

Tabela 17. Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 01/2023, por meio do formulário de contribuições sobre experiência ou opinião. Fevereiro, 2023, Brasil, (n = 1.694).

Variáveis	n	%
Sexo		
Feminino	1290	76,2
Masculino	404	23,8
Cor ou Etnia		
Amarelo	24	1,4
Branco	691	40,8
Indígena	4	0,2
Pardo	826	48,8
Preto	149	8,8
Idade		
>18	5	0,7
18 a 24	84	12,3
25 a 39	380	55,6
40 a 59	193	28,2
60 ou mais	22	3,2
Região		
Norte	113	6,7
Nordeste	214	12,6
Sul	289	17,1

Variáveis	n	%
Sudeste	969	57,2
Centro-Oeste	109	6,4

14.2.2. Contribuições sobre experiência e recomendação preliminar

Ao expressarem sua opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, apenas 12 pessoas (0,7% das participações) concordam que a tecnologia avaliada não deve ser incorporada ao SUS, porém não apresentam comentários ou argumentos sobre essa opinião. Outras 12 pessoas não têm opinião formada, apesar de uma delas afirmar que está usando o fármaco para substituir o tratamento com corticoides. Por outro lado, a quase totalidade dos participantes (98,6%) acredita que o belimumabe deve ser incorporado ao SUS. Sobre a experiência com a tecnologia em avaliação, a maior parte dos respondentes afirma não ter tido experiência (86%). Dos que afirmam já ter usado o medicamento, 135 usaram como pacientes, 55 como profissionais de saúde e 47 o fizeram na condição de cuidador ou responsável por paciente.

14.2.3. Análise qualitativa das opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec

Apenas pessoas que declararam opinião contrária à recomendação preliminar da Conitec (n = 1.670) apresentaram comentários relacionados à sua opinião. Esses comentários foram codificados e agrupados nas seguintes categorias temáticas: direito à saúde, efetividade, crença nas evidências, qualidade de vida e segurança.

Direito à saúde

Afirmar o acesso à tecnologia em avaliação como direito constitucional à saúde conformou o principal argumento. Dentro dessa categoria, há três dimensões relacionadas ao acesso à tecnologia em avaliação. Denomina-se a principal delas (233 referências) como aceitabilidade – quando expõem sua percepção sobre o belimumabe, com a crença de que é um medicamento eficaz, útil, importante e que pode lhes trazer benefícios, sendo seu acesso demandado. Os pacientes e seus familiares, amigos e cuidadores concordam em dizer que:

Sou paciente e sei dos benefícios que esse medicamento traz para os pacientes com lúpus. Ao incorporar ao SUS, beneficiaria milhares de pacientes que não respondem tão bem aos medicamentos disponíveis atualmente. É uma esperança poder dispor de uma nova alternativa e tão eficaz, como mostra nos estudos. (Paciente)

Já os profissionais de saúde salientam que todos os pacientes, independentemente da classe social, devem ter o tratamento adequado às suas necessidades. Como exemplo, cita-se: “A medicação deve ser incorporada ao SUS de modo

que os pacientes em tratamento de LES refratários a outros imunossupressores possam ter acesso ao tratamento adequado, resguardando o direito à saúde” (Profissional de saúde).

As organizações da sociedade civil concentram-se em afirmar que este é um medicamento necessário nos cenários em que atuam. Eis um exemplo:

Trabalhamos com pacientes de forma voluntária há 19 anos e tivemos a oportunidade de acompanhar centenas de pacientes lúpicos e sabemos da extrema necessidade da disponibilização desse medicamento notadamente para nefrite lúpica. (Organização da sociedade civil)

Outra dimensão é a “capacidade de pagamento”, evocada pelos participantes como a principal barreira de acesso ao tratamento, quando indicado. O custo alto nas farmácias e o fato de ser um tratamento contínuo, haja vista a cronicidade do agravo, o tornam inacessível para pessoas de baixa renda, ou em situação de vulnerabilidade. Este custo não é isolado, uma vez que descrevem gastos com consultas médicas e uma grande quantidade de exames para diagnóstico e acompanhamento. Outras ainda afirmam que perderam a possibilidade de trabalhar em razão do adoecimento. A seguir, respostas que ilustram essa dimensão do acesso:

Sou paciente lúpica. Já sofri trombose e embolia pulmonar. Estou no terceiro medicamento imunossupressor sem resposta e com atividade alta do Lúpus, além de trombofilia. A reumatologista já me disse por diversas vezes que o belimumabe seria uma excelente opção, mas estou desempregada por causa da doença. (Paciente)

O fornecimento do medicamento por meio do sistema único de saúde - SUS, é de suma importância para que atenda aqueles que mais precisam e se encontram em situação de vulnerabilidade. É importante lembrar que muitas pessoas morrem por não ter acesso ao tratamento. (Organização da sociedade civil)

A doença muitas vezes é de difícil diagnóstico, por isso o paciente já tem altos custos com exames, médicos e medicamentos, uma vez que o uso de biológicos é indicado quando diversos tratamentos convencionais não surtiram efeito. (Paciente)

Sou paciente Lúpica com diagnóstico fechado desde 2016 e tenho lutado pela vida. Mas, infelizmente, as medicações, às quais faço uso atualmente, não respondem de forma satisfatória. Não tenho condições de comprar esse agente Biológico Belimumabe e peço, pelo amor de DEUS, que seja disponibilizado pelo SUS. (Paciente)

Na visão dos respondentes, a judicialização mostra-se como a alternativa para continuar o tratamento. Os pedidos judiciais são descritos tanto para que o Estado, quanto para que convênios e planos de saúde disponibilizem o belimumabe.

A principal dificuldade é o acesso médico. Essa medicação somente é liberada por via judicial. Isso faz com que o tratamento seja postergado. Os convênios médicos geralmente não pagam o tratamento pelo [fato] da medicação não estar no rol da ANS. (Profissional de saúde)

Plano de saúde, tive que entrar na justiça com laudos e outros documentos pra liberação da medicação pelo plano. (Paciente)

Minha sobrinha tem lúpus. Como ela não estava respondendo aos tratamentos já existente pelo SUS, precisou fazer uso do Belimumabe. Porém, para ter acesso, precisou entrar com o pedido na justiça, mas, infelizmente, na perícia médica ela teve o pedido negado, e acredito que agora ela pode ter acesso. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Acho que todos devemos ter acesso a qualidade de vida, e nossa população é a maioria de baixa renda, e o SUS devia nos ajudar... e isso, sem precisar lutar na justiça pra tentar viver. O governo tem que ajudar contribuindo pro SUS ajudar a gente, brasileiros. (Paciente)

No entanto, os relatos marcam que há demora na resposta aos processos (superior a dois anos, por vezes), e que, em outras ocasiões, são necessárias subseqüentes incursões jurídicas; tempo em que o estado de saúde se agrava. Essa demora é percebida como um risco às suas vidas.

Ainda abordam os custos para o Estado. Há a noção de que a negação do acesso ao belimumabe, na medida em que isso agrava o adoecimento, produz mais gastos. Exemplifica-se a seguir:

Experiência própria. A conduta preventiva é o tratamento mais eficiente para a doença crônica. Uma nefrite lúpica pode condenar o paciente à diálise para o resto da vida, com prejuízo sério à qualidade de vida do paciente e da família e um custo altíssimo para o SUS. (Paciente)

A indisponibilidade dessa tecnologia também aparece como uma dimensão do acesso enquanto direito à saúde. Apontam, como razão, os altos preços praticados. Decorreria daí a baixa indicação pelos médicos, a dificuldade de encontrar em serviços de saúde e o pouco investimento em produção e distribuição de alternativas de tratamento específicas, como reclama um respondente: “por se tratar de um medicamento com alto custo, é difícil de encontrar em cidades de interior, dificultando o tratamento de muitos pacientes” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente).

Há respostas que apontam o acesso ao medicamento por usuários de planos de saúde, como exemplificam: “Como médica reumatologista, tenho pacientes em uso de belimumabe em casos de lúpus grave pelo plano de saúde com ótima resposta terapêutica, evitando uso de altas doses de corticoide. Gostaria que esse benefício fosse estendido aos pacientes do SUS” (Profissional de saúde).

No entanto, o pagamento dos planos de saúde é feito com dificuldade, como afirma uma mãe: “Tenho uma filha portadora de lúpus eritematoso sistêmico e nunca tivemos acesso ao tratamento adequado à condição dela, com muito sacrifício nos vemos obrigados a pagar plano de saúde pra dar a ela o mínimo necessário pra uma vida digna” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente).

Efetividade

O medicamento é reconhecido pelos participantes como efetivo para reduzir a morbidade. Os pacientes que o utilizaram descrevem uma melhora no quadro clínico e nos exames laboratoriais. Afirmam, por exemplo:

Utilizo o medicamento há sete anos e somente com o uso dessa medicação consegui manter os complementos C3 e C4 normais bem como a eliminação do uso de corticoides e hidroxiquina, o que contribuiu para que eu tivesse uma qualidade de vida melhor sem os efeitos colaterais dos medicamentos citados (Paciente)

Os profissionais de saúde, com experiência no uso desta tecnologia, descrevem-na como efetiva na redução do número de internações, como destacado nesta resposta: “melhora no controle da doença, menor morbidade e taxa de internação”. Além de funcionar como um “poupador de corticoide”.

Possuímos hoje poucas medicações disponíveis para tratar lúpus. O belimumabe mostra-se eficaz para controlar lúpus com acometimento grave de pele, nefrite lúpica e funciona como poupador de corticoide. (Profissional de saúde)

Sou médica reumatologista e este é um tratamento que possibilita melhora do controle de doença, de qualidade de vida, retorno ao trabalho e redução de medicações com alto potencial de complicações a longo prazo, como corticoide. (Profissional de saúde)

Nesse caminho, a substituição da corticoterapia pelo belimumabe também atesta sua efetividade. O uso crônico de corticoides é descrito como causador de diversos danos graves aos pacientes e, por isso, essa possibilidade torna-se uma meta para pacientes, profissionais de saúde e familiares e cuidadores. Nos dois excertos a seguir, evidencia-se a

possibilidade de descontinuar o uso da corticoterapia. No primeiro, relata uma paciente: “Meus exames normalizaram, consegui sair do corticoide, colocou o lúpus em remissão”.

E no segundo, uma profissional de saúde afirma que:

A inclusão do medicamento Belimumabe IV para pacientes com LES (a partir de 5 anos de idade) refratários ou intolerantes às terapias padrões com glicocorticoides e a pelo menos 2 imunossupressores (metotrexate, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina ou micofenolato mofetil) proporcionaria uma importante alternativa potencialmente eficaz e segura, especialmente visando ao desmame da corticoterapia crônica que está associada a danos graves e irreversíveis, especialmente na população pediátrica. Além disso, a disponibilidade de Belimumabe por via intravenosa com doses de manutenção mensais proporciona uma excelente alternativa terapêutica para pacientes pediátricos, que apresentam baixa aderência às medicações de uso diário oral, importante causa de reativações do lúpus.

Também se fala da efetividade do belimumabe na redução da letalidade e na remissão dos sintomas. Tanto as pessoas que tiveram experiência com o medicamento, quanto as que não tiveram, acreditam que este tratamento pode salvar vidas. Familiares, amigos ou cuidadores, por exemplo, dizem que seu uso poderia ter evitado a morte de seus entes, uma vez que foi prescrito, mas, pela incapacidade de pagamento, não puderam utilizar. Alguns pacientes ilustram essa experiência com suas histórias:

O medicamento salvou minha vida. Estou em remissão do Lúpus há 7 anos, já havia tomado todas as medicações disponíveis! Porém o processo judicial demorou para ocorrer e eu quase fui a óbito. Se essa medicação pertencer ao rol do Sus, tenho absoluta certeza que salvará muitas vidas. (Paciente)

A remissão dos sintomas também é apresentada como uma prova da efetividade do medicamento avaliado por uma organização da sociedade civil:

Observando pacientes que não respondiam a nada em seu tratamento, pois todas as medicações falharam. Ver eles usando o Belimumabe e respondendo, chegando a sonhada remissão, somos favoráveis pela incorporação da medicação no PCDT do Lúpus no SUS.

Crença nas evidências

Nesta categoria, os participantes evocam a rubrica da ciência para argumentar a pertinência da inclusão da tecnologia em avaliação no SUS. Os profissionais de saúde são os principais utilizadores deste argumento, afirmando que protocolos de outros países já fizeram essa inclusão, que há grande variedade de estudos e que as evidências de eficácia e segurança são “robustas”. Conforme exemplo:

Trata-se de uma medicação aprovada desde 2011 pelo FDA, além de ser aprovado pela EMA, com utilização em pacientes no Brasil, maioria por judicialização, apesar de haver subsídio na literatura favorável ao uso da medicação (estudo BLISS 52 e BLISS 72 na revista Lancet, 2011).

Qualidade de vida

Um primeiro grupo de respostas aborda a redução da qualidade de vida relacionada a eventos adversos, somados à permanência de sintomas e sinais do LES. Uma resposta ilustrativa é:

A vida de quem sofre com a doença não é fácil e muitas vezes as reações das medicações são piores que a doença. O sofrimento é diário, dores todos os dias. A luta para conseguir medicamentos, a dificuldade nos tratamentos, muitas vezes, faz o paciente até desistir de tudo.
(Paciente)

O belimumabe é reconhecido como possibilidade de recuperar perdas funcionais, esperança e saúde mental. Ouvir falar de pessoas que vivem melhor após acessar o belimumabe é argumento para demandar sua disponibilidade no SUS, como nota-se no excerto: “Nós, lúpicos, precisamos sim de um medicamento desse. Nossa vida é uma montanha russa. Precisamos de paz e esperança, e é isso que a belimumabe está nos trazendo” (Paciente).

Profissionais de saúde também mencionam essa capacidade da tecnologia avaliada para produzir melhor qualidade de vida. Um exemplo pode ser visto neste trecho:

Sou médica reumatologista e este é um tratamento que possibilita melhora do controle de doença, de qualidade de vida, retorno ao trabalho e redução de medicações com alto potencial de complicações a longo prazo, como corticoide. (Profissional de saúde)

Oferece qualidade de vida ao paciente, dando a ele oportunidade, de viver com dignidade.
(Profissional de saúde)

De igual modo, pacientes e seus familiares, amigos e cuidadores expõem sua vivência para dizerem que, mesmo com a dificuldade para ter acesso ao medicamento, seu uso resgata dignidade e qualidade de vida, como se observa neste excerto: “Faço uso da medicação e tive uma sensível melhora! Minha vida se tornou muitooooo melhor!!!!” (Paciente).

Segurança

Esta categoria temática está presente de forma transversal nos conteúdos analisados. De maneira geral, a afirmação é de que o belimumabe, além de ser mais eficaz, produz menos eventos adversos que os corticoides e antimaláricos, criando uma sensação de maior segurança para os pacientes. Uma resposta que ilustra a categoria é: “Tenho lúpus há 12 anos e, de todos os medicamentos que já tomei, este é o que está respondendo melhor e me dando mais qualidade de vida e menos efeito colateral” (Paciente).

14.2.4. Análise qualitativa da experiência com o belimumabe

Efeitos positivos e facilidades apontadas

As pessoas que afirmam terem feito uso do belimumabe concordam que há efeitos positivos deste tratamento. De forma geral, fizeram uso de diversos tratamentos antes da indicação da tecnologia em avaliação e, talvez por isso, comparam o belimumabe com estes.

Nesse sentido, asseguram um tempo de ação terapêutica mais rápido. O fato de ser administrado por via parenteral é descrito por profissionais de saúde como a principal razão da adesão e, com isso, do maior controle da atividade da doença. Outra razão é a possibilidade de redução da polifarmácia para tratar o LES e suas repercussões físicas, mentais e sociais. Também consideram que a tecnologia avaliada se constitui um tratamento “menos invasivo”.

Um conjunto de respostas tem como foco demonstrar a diminuição, e até mesmo a remissão, dos sinais e sintomas. Essa apresentação pode ocorrer tanto para descrever um objetivo desejado quanto para fazer referência aos resultados do tratamento. A redução de sinais dermatológicos como lesões cutâneas, mesmo as mais extensas, e queda de cabelo é descrita com frequência. Atrelado a isso, a redução de dores e rigidez articulares, aumento da mobilidade física, diminuição da fadiga e do cansaço, perda de peso (relacionada ao uso de corticoides) permitem aos pacientes uma maior funcionalidade, independência nas atividades de vida diária e até mesmo retorno às atividades laborais e de renda. O alcance da remissão total do quadro de LES é outro fator relevante listado como promotor de “uma vida normal”, como exemplifica um cuidador de paciente: “Em 2021 começou a usar belimumabe. Nunca mais teve sintomas, faz atividades físicas e vive uma vida normal, a pele sem manchas e sem dores. Hoje só usa belimumabe e cloroquina. Conseguiu perder peso depois que parou com corticoide”.

Outro grupo de respostas aborda repercussões socioeconômicas do uso do belimumabe. O rol inclui menos crises durante o ano, o que reduz a necessidade de internações e a quantidade de remédios utilizados. Uma paciente afirma ainda que reduz seus episódios de depressão, importante indicador de bem-estar. A qualidade de vida é descrita como melhor, incluindo a qualidade de vida das pessoas que convivem com o paciente.

A melhora de sintomas específicos e de parâmetros laboratoriais também são destacadas como ganho a partir da experiência com o belimumabe. Os eventos infecciosos diminuem, ocorrem menos sangramentos e menos quadros de inflamação. Parâmetros laboratoriais são citados, com relevo no aumento de plaquetas, diminuição de marcadores da inflamação, diminuição do fator anti-DNA, complementos C3 e C4 normais e diminuição da proteinúria. A melhora de quadros de nefrite, nos estágios IV e V, e a saúde renal geral também são destaques dos participantes da consulta pública.

Ampliando o tema de redução da farmacoterapia, profissionais de saúde e pacientes afirmam que, com a utilização do medicamento em tela, fizeram o desmame ou uma redução de antimaláricos, imunossupressores e corticosteroides. O uso continuado deste último grupo de fármacos é abundantemente descrito nesta CP como produtor de muitos eventos adversos, graves até.

A medicação tem sua indicação fortalecida na retirada dos corticosteroides nos pacientes corticodependentes, principalmente naqueles com intolerância ou refratários a outros DMARDs sintéticos, e a nossa experiência reflete essa condição. (Profissional de saúde)

Utilizo o medicamento há sete anos e somente com o uso dessa medicação consegui manter os complementos C3 e C4 normais bem como a eliminação do uso de corticoides e hidroxicloroquina, o que contribuiu para que eu tivesse uma qualidade de vida melhor sem os efeitos colaterais dos medicamentos citados. (Paciente)

As respondentes preocupam-se em citar que pacientes que não tiveram resposta aos tratamentos com “azatioprina e micofenolato”, ou com a dupla “metotrexato e leflunomida”, obtiveram sucesso terapêutico com o uso do belimumabe.

Efeitos negativos e dificuldades apontadas

Um grupo de respondentes identifica como principal dificuldade, as barreiras de acesso ao medicamento. O alto custo para desembolso direto; a falta do medicamento nos serviços do SUS; a demora nos processos judiciais que demandam a oferta do belimumabe pelo Estado ou por planos de saúde provocam atraso no tratamento, agravando o quadro clínico, como afirma o paciente: “Processo judicial moroso para conseguir pelo plano. Muitas vezes, pacientes não conseguem nem esperar, dada a gravidade da atividade da doença”.

Um profissional de saúde ratifica esse prejuízo:

Raros efeitos adversos, mas quando presentes necessita suspensão do tratamento. Dificuldade atual em obtenção atrasaram a melhora ou, infelizmente, evoluíram para insuficiência renal

crônica e consequências graves do uso prolongado de corticoide (necrose avascular femoral com cirurgia [para colocação de] prótese).

Há ainda relatos de processos administrativos em Diretorias Regionais de Saúde que, além de morosos, obrigam o paciente a uma peregrinação entre cidades, encarecendo o tratamento. Esses fatores dificultam o uso regular do medicamento conforme prescrito, alteram os intervalos entre as doses e reduzem sua efetividade. Essas barreiras também provocam sentimentos negativos como raiva.

A via de administração é outro fator negativo descrito. Apesar de ser enfatizada pelos profissionais de saúde como facilitadora da adesão, atrela o acesso a um serviço de saúde para infusão. Esses serviços, deduz-se a partir dos relatos, não estão disponíveis em todas as cidades, ou podem estar localizados a distâncias relevantes de onde os pacientes moram, o que se desenha como dificuldade. Eis um exemplo: “O único ponto negativo é ter que me dirigir a uma clínica para ter que realizar a infusão, que precisa ser supervisionada por um médico” (Paciente).

Alguns profissionais de saúde sobrepõem a isso a exposição ao risco de infecções e “reações infusionais raras” não especificadas, comuns em administrações de substâncias por essa via. Há sugestões de que deveria existir a apresentação subcutânea.

Como efeitos negativos, apresentam a imunossupressão e ocorrência de infecções, mal-estar, náuseas, dor de cabeça, tontura e inchaço. Algumas contribuições afirmam que efeitos como fraqueza, tremores, queda de cabelo, cansaço e mal-estar ocorrem nos primeiros dias e cedem em sequência. Ainda se relata a necessidade de reposição de cálcio.

14.2.5. Análise qualitativa da experiência com outras tecnologias

Pessoas sofrendo de LES apresentam um grande conjunto de sintomas e comorbidades, muitas em uma trajetória longa e crônica de doença. Não é surpreendente, por consequência, que o espectro de tecnologias com as quais tiveram contato, direta ou indiretamente, é amplo e variado. Disto testemunha a análise de frequência a seguir, realizada a partir das respostas às perguntas abertas em torno das experiências com “medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para esta doença”.

Como é possível de se depreender da nuvem de palavras abaixo (Figura 18), um antimalárico, a hidroxicloroquina (com 314 citações), é a tecnologia mais frequentemente referendada entre as 148 citadas. Num segundo nível, aparecem a azatioprina (imunossupressor antiproliferativo: 199), o metotrexato (imunossupressor antimetabólito: 137), a prednisona (hormônio corticoide: 129), o micofenolato (de mofitela ou de sódio, outros imunossupressores

por alguns anos de uso, com necessidade posterior de serem substituídos: “Obtive resultado positivo com o imunobiológico que estou usando há 2 anos. O restante segurou a doença por pouco tempo e me deu muitos efeitos colaterais”; “Rituximabe faz efeito para controle das doenças autoimunes por 3 anos e meio. Perdeu efeito e comecei com imunoglobulina que está ajudando a tentar controlar as autoimunes no momento” (anticorpo); “No início houve uma melhora aparente, apesar dos eventos adversos, porém, após certo tempo, a resposta foi reduzindo e não havia outra alternativa” (antimetabólito); “Melhora porém, em seguida, recaída em relação aos sintomas”; “No início houve uma melhora aparente, apesar dos eventos adversos, porém, após certo tempo, a resposta foi reduzindo e não havia outra alternativa” (antiproliferativo).

Esse mesmo argumento se observa em relação aos corticoides: “Alguns sintomas foram atenuados, mas a doença não entrou em remissão, como aconteceu após o uso do Benlysta” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente). Os efeitos de melhora de sintomas e de remissão da doença são também descritos como: “diminuição das dores”; “melhora da doença”; “remissão da doença”.

Muitas pessoas citam o uso combinado de múltiplos fármacos para tratamento de LES em uma grande variedade e com bons resultados, sem que se possa atribuir tais resultados a medicamentos específicos: “Com a minha atual medicação, tive um ótimo resultado, finalmente consegui estabilizar meu quadro e sofrer menos com os sintomas da doença” (paciente que usou hidroxicloroquina, azatioprina, prednisona, metotrexato); “A melhora da minha nefrite lúpica, anemia autoimune, dos derrames pleurais e pericárdios.....” (paciente que usou hidroxicloroquina, micofenolato de mofetila, imunoglobulina, ciclofosfamida, azatioprina).

Efeitos negativos e dificuldades apontadas

Os corticoides são as substâncias mais referidas pelos seus múltiplos eventos adversos para o tratamento do LES. São citados: edema, ganho de peso, osteopenia e osteoporose, baixa de imunidade com infecções virais recorrentes; efeitos psíquicos, como depressão, insônia, fadiga, e baixa autoestima, como afirmado: “o corticoide tem inúmeros efeitos colaterais negativos e abala especialmente a autoestima de quem é portador do lúpus, uma vez que habitualmente gera inchaço e aumento de peso” (Paciente). A lista continua com hipertensão arterial, infarto do miocárdio, gastrite, esofagite, Síndrome de Cushing, catarata, efeitos sobre o pâncreas, ou sobre a hipófise, dificuldades no desmame e efeitos sobre a capacidade funcional. Um exemplo:

Enorme inchaço, fadiga e baixa autoestima em minha amiga, acarretando no abandono do tratamento durante um tempo, o que levou a complicações renais graves, sendo necessária diálise diária. Ela precisou se aposentar aos 25 anos, sendo mais um fardo econômico aos cofres, o que nunca é considerado. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Os antimaláricos, principalmente a hidroxicloroquina, também foram elencados. Problemas na visão foram os eventos adversos mais citados, tais como maculopatia, sensibilidade à luz, visão turva e irritação, como afirma uma paciente: “a minha visão ficou bastante prejudicada devido ao reuquinol”; seguidos de alterações de humor, dor abdominal, dor de cabeça, enjoo, anorexia, taquicardia, irritabilidade, zumbido e pele acastanhada. Também houve queixas de dificuldade de acesso aos medicamentos.

Destacam-se nas referências, entre os imunossupressores, os antiproliferativos, dentre os quais foram mais citados a azatioprina e o micofenolato. Falou-se da dificuldade de acesso aos medicamentos, chegando à judicialização. Seus eventos adversos incluem problemas gastrointestinais, alterações hepáticas, queda de cabelo e infecções recorrentes.

O uso combinado de múltiplos fármacos também é mencionado como um dos efeitos negativos na experiência com outros medicamentos. Alguns concluem que nenhuma das substâncias, nem seu uso conjunto, foi capaz de controlar a doença: “Nenhum desses medicamentos conseguiu colocar as doenças em estado de remissão” (profissional de saúde, referindo-se à combinação de hidroxicloroquina, corticoide, azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetila, rituximabe). E ainda: “Com o que tomo, apenas amenizou os efeitos. Não parou ou me trouxe a remissão. Minha esperança é conseguir a remissão com o Benlysta” (paciente, referindo-se ao uso combinado de hidroxicloroquina, prednisona, micofenolato de mofetila, ciclofosfamida).

14.3. Avaliação global das contribuições

As contribuições da Consulta Pública foram predominantemente contrárias à recomendação preliminar da Conitec de não 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 imunossupressores prévios.

Quanto às contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas enviadas pelos respondentes, não houve evidências ou argumentos que acrescentassem nem alterassem as informações descritas no Relatório. No que se refere às evidências econômicas, o modelo de custo-efetividade foi atualizado considerando o QALY como desfecho e as estimativas do perfil clínico de resposta e de preços dos tratamentos comparados. Uma nova proposta de preço com redução de 7% do valor inicialmente proposto resultou em um nova RCEI de R\$ 245.471,82/QALY. O modelo de impacto orçamentário foi atualizado considerando o percentual de 10% de falha às terapias disponíveis e a nova proposta de preço, alcançando um impacto orçamentário de R\$ 57.933.312 a R\$ 170.843.961 em cinco anos, a depender da estimativa populacional.

Entre as contribuições que discorreram sobre experiências ou opiniões, os respondentes destacaram a relevância da incorporação do medicamento ao SUS. Embora haja muitas referências positivas a todos os fármacos disponíveis no SUS para o LES, os respondentes destacam a perda da sua efetividade e a constante necessidade de substituições de fármacos para o controle da doença ao longo do tratamento. Há muitas referências de eventos adversos variados e graves de diversos medicamentos, sobretudo pelo uso prolongado de corticoides. O belimumabe é citado por muitos que o experimentaram como capaz de reduzir o uso de outros fármacos e permitir a descontinuidade dos corticoides, além do reconhecimento de seus efeitos terapêuticos, por vezes, superiores aos tratamentos precedentes.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec ponderaram que as evidências demonstram os benefícios clínicos do belimumabe, apesar de graduada como baixa a moderada de acordo com os critérios do sistema GRADE e de apresentar incertezas a longo prazo. Foram enfatizadas a gravidade do LES, a raridade da doença, a demanda por alternativa medicamentosa para o tratamento do LES em pacientes refratários às tecnologias disponíveis no SUS e a eficácia do belimumabe na redução da atividade e de recidivas da doença, bem como na redução da dose de corticoide. Contudo, o preço e as consequentes relação de custo-efetividade incremental e impacto orçamentário foram considerados demasiadamente elevados, tendo extrapolado o limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00 por QALY. Ademais, foram destacadas as dúvidas quanto à proposição do preço pelo demandante, à taxa de refratariedade e à operacionalização do fracionamento de doses em todo território nacional. Por fim, considerou-se que as incertezas econômicas e as preocupações relacionadas à organização dos serviços poderiam ser potencialmente reduzidas com as demais formas de apresentação disponíveis desse medicamento (formulações intravenosa de 120 mg e subcutânea de 200 mg). Nesse contexto, não houve alteração da recomendação preliminar de não incorporação do belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes com LES no SUS.

Pelo exposto, o Comitê de Medicamentos da Conitec, na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberou, por maioria simples, recomendar a não incorporação do belimumabe 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 imunossuppressores prévios. Os membros consideraram as limitações e as incertezas das evidências, particularmente no que se refere à proposição do preço pelo demandante, ao parâmetro de falha terapêutica e ao pressuposto de fracionamento das doses. Foi destacada a extrapolação do limiar de custo-efetividade adotado pelo Ministério da Saúde, além de preocupações operacionais relacionadas à organização dos serviços para a sua implementação. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 807/2023.

16. DECISÃO

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

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o belimumabe 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.

Ref.: 25000.110093/2022-24, 0034331089.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE - SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o belimumabe 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.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

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, Monticelo 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, Princic 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, Kozu 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.
95. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, Amoura Z, Yu X, Mok CC, Santiago MB, Saxena A, Green Y, Ji B, Kleoudis C, Burriss SW, Barnett C, Roth DA. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180.
96. Gatto M, Saccon F, Andreoli L, Bartoloni E, Benvenuti F, Bortoluzzi A, Bozzolo E, Brunetta E, Canti V, Cardinaletti P, Ceccarelli F, Ciccio F, Conti F, De Marchi G, de Paulis A, De Vita S, Emmi G, Faggioli P, Fasano S, Fredi M, Gabrielli A, Gasparotto M, Gerli R, Gerosa M, Govoni M, Gremese E, Laria A, Larosa M, Mosca M, Orsolini G, Pazzola G, Petricca L, Ramirez GA, Regola F, Rossi FW, Rossini M, Salvarani C, Scarpato S, Tani C, Tincani A, Ubiali T, Urban ML, Zen M, Doria A, Iaccarino L. Durable renal response and safety with add-on belimumab in patients with lupus nephritis in real-life setting (BeRLiSS-LN). Results from a large, nationwide, multicentric cohort. *J Autoimmun.* 2021 Nov;124:102729. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102729.
97. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, Kleoudis C, Groark J, Bass D, Fox NL, Roth D, Gordon D. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017 May;69(5):1016-1027. doi: 10.1002/art.40049.
98. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, Ji B, Green Y, Gonzalez-Rivera T, Bass D, Gilbride J, Tang CH, Roth DA. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of

- belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2022 Feb;101(2):403-413. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.027.
99. Collins CE, Dall'Era M, Kan H, Macahilig C, Molta C, Koscielny V, Chang DJ. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med.* 2016 Jan 11;3(1):e000118. doi: 10.1136/lupus-2015-000118.
100. Schwarting A, Schroeder JO, Alexander T, Schmalzing M, Fiehn C, Specker C, Perna A, Cholmakow-Bodechtel C, Koscielny VB, Carnarius H. First Real-World Insights into Belimumab Use and Outcomes in Routine Clinical Care of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Results from the OBSERVE Germany Study. *Rheumatol Ther.* 2016 Dec;3(2):271-290. doi: 10.1007/s40744-016-0047-x.
101. Touma Z, Sayani A, Pineau CA, Fortin I, Matsos M, Ecker GA, Chow A, Iczkowitz S. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBSERVE Canada Study. *Rheumatol Int.* 2017 Jun;37(6):865-873. doi: 10.1007/s00296-017-3682-9.
102. von Kempis J, Duetsch S, Reuschling N, Villiger R, Villiger PM, Vallelian F, Schaer DJ, Mueller RB. Clinical outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab in clinical practice settings: a retrospective analysis of results from the OBSERVE study in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2019 Mar 10;149:w20022. doi: 10.4414/smw.2019.20022.
103. Babini A, Cappuccio AM, Caprarulo C, Casado G, Eimon A, Figueredo H, García MA, Magri S, Mannucci P, Perez Rodriguez S, Pons-Estel BA, Velozo EJ, Iglesias-Rodriguez M, Streger G. Evaluation of belimumab treatment in patients with systemic lupus erythematosus in a clinical practice setting: Results from a 24-month OBSERVE study in Argentina. *Lupus.* 2020 Oct;29(11):1385-1396. doi: 10.1177/0961203320947814.
104. Scheinberg M, de Melo FF, Bueno AN, Costa CM, de Azevedo Bahr ML, Reis ER. Belimumab for the treatment of corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: from clinical trials to real-life experience after 1 year of use in 48 Brazilian patients. *Clin Rheumatol.* 2016 Jul;35(7):1719-23. doi: 10.1007/s10067-016-3268-z.
105. Stoeber Z, Lorber M, Tal Y, Toubi E, Amital H, Kivity S, Langevitz P, Asher I, Elbirt D, Agmon Levin N. Anti-BLyS Treatment of 36 Israeli Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Isr Med Assoc J.* 2017 Jan;19(1):44-48. PMID: 28457114.
106. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, Zen M, Frassi M, Andreoli L, Gatto M, Piantoni S, Nalotto L, Franceschini F, Larosa M, Fredi M, Punzi L, Tincani A, Doria A. Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Jan;69(1):115-123. doi: 10.1002/acr.22971.
107. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, De Angelis R, De Marchi G, De Vita S, Di Matteo A, Emmi G, Emmi L, Gatto M, Gerli R, Gerosa M, Govoni M, Larosa M, Meroni PL, Mosca M, Pazzola G, Reggia R, Saccon F, Salvarani C, Tani C, Zen M, Frigo AC, Tincani A, Doria A. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun.* 2018 Jan;86:1-8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.004.
108. Fernandes BM, Barreira S, Fonseca JE, Cunha M, Santos MJ, Gonçalves N, Fernandes AL, Rodrigues J, Fontes T, Costa L, Bernardes M. Belimumab in the treatment of Portuguese Systemic Lupus Erythematosus patients: a real-life multicenter study. *Acta Reumatol Port.* 2020 Jul-Sep;45(3):170-176.

109. Gatto M, Saccon F, Zen M, Regola F, Fredi M, Andreoli L, Tincani A, Urban ML, Emmi G, Ceccarelli F, Conti F, Bortoluzzi A, Govoni M, Tani C, Mosca M, Ubiali T, Gerosa M, Bozzolo E, Canti V, Cardinaletti P, Gabrielli A, Tanti G, Gremese E, De Marchi G, De Vita S, Fasano S, Ciccia F, Pazzola G, Salvarani C, Negrini S, Puppo F, Di Matteo A, De Angelis R, Orsolini G, Rossini M, Faggioli P, Laria A, Piga M, Mathieu A, Scarpato S, Rossi FW, de Paulis A, Brunetta E, Ceribelli A, Selmi C, Prete M, Racanelli V, Vacca A, Bartoloni E, Gerli R, Larosa M, Iaccarino L, Doria A. Early Disease and Low Baseline Damage as Predictors of Response to Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus in a Real-Life Setting. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Aug;72(8):1314-1324. doi: 10.1002/art.41253.
110. Levy RA, Gonzalez-Rivera T, Khamashta M, Fox NL, Jones-Leone A, Rubin B, Burriss SW, Gairy K, Maurik AV, Roth DA. 10 Years of belimumab experience: What have we learnt? *Lupus.* 2021 Oct;30(11):1705-1721. doi: 10.1177/09612033211028653.
111. Marcondes F, Scheinberg M. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: An evidence based review of its place in therapy. *Autoimmun Rev.* 2018 Feb;17(2):103-107. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.013.
112. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
113. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, Aringer M, Bootsma H, Boumpas D, Bruce IN, Cervera R, Clarke A, Costedoat-Chalumeau N, Czirják L, Derksen R, Dörner T, Gordon C, Graninger W, Houssiau F, Inanc M, Jacobsen S, Jayne D, Jedryka-Goral A, Levitsky A, Levy R, Mariette X, Morand E, Navarra S, Neumann I, Rahman A, Rovensky J, Smolen J, Vasconcelos C, Voskuyl A, Voss A, Zakharaova H, Zoma A, Schneider M. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
114. Clinical trial design: time to accelerate the pace of change? *The Lancet Rheumatology.* 2023 Feb; 5: e59. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00011-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00011-5).
115. Santos M, Monteiro AL, Biz AN, Guerra A, Cramer H, Canuto V, Cruz L, Pinto M, Viegas M, Fernandes R, Zimmermann I. Guidelines for Utility Measurement for Economic Analysis: The Brazilian Policy. *Value Health Reg Issues.* 2022 Sep;31:67-73. doi: 10.1016/j.vhri.2022.03.004.
116. Maslen T, Bruce IN, D'Cruz D, Ianosev M, Bass DL, Wilkinson C, Roth DA. Efficacy of belimumab in two serologically distinct high disease activity subgroups of patients with systemic lupus erythematosus: post-hoc analysis of data from the phase III programme. *Lupus Sci Med.* 2021 Feb;8(1):e000459. doi: 10.1136/lupus-2020-000459. PMID: 33568389; PMCID: PMC7878136.

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Identificação da evidência e Processo de seleção pelo pareceristas.

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, Clinicialtrials (<https://clinicaltrials.gov/>) foi acessada para verificar dados publicados e não publicados dos estudos.

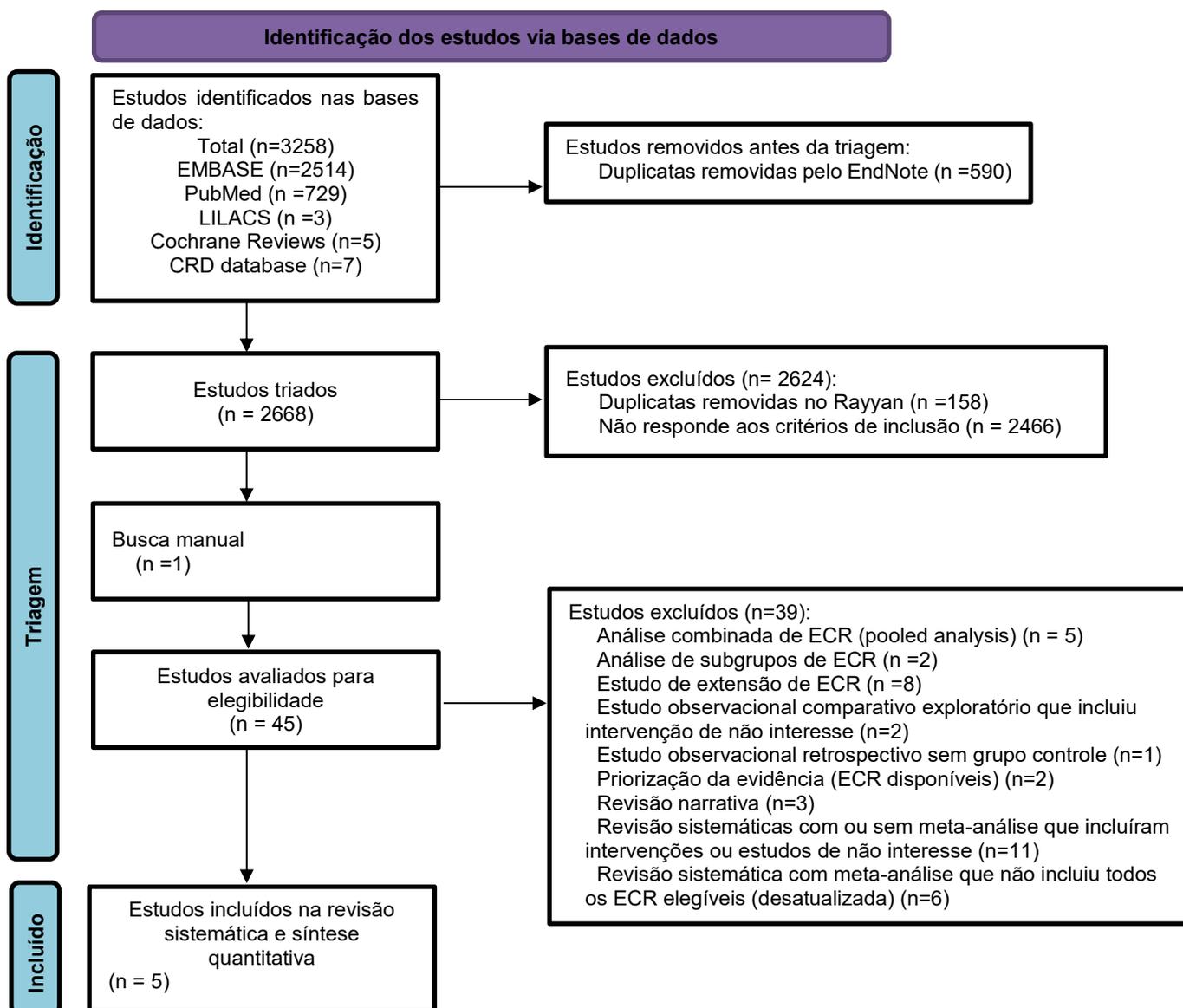
Dois pareceristas conferiram as estratégias de buscas do demandante. Uma vez que as estratégias de buscas foram elaboradas adequadamente, os pareceristas refizerem as buscas nas bases de dados indicadas sem filtros de base por tipo de estudo. O demandante utilizou filtro de buscas para tipo de estudos,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

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 erythematosus' OR 'disseminated lupus erythematosus' OR 'disseminated lupus erythematosus' OR 'erythematoses visceralis' OR 'lupovisceritis' OR 'lupus erythematoses disseminatus' OR 'lupus erythematosus disseminatus' OR 'lupus erythematosus visceralis' OR 'lupus erythematosus, systemic' OR 'osler libman sacks disease' OR 's.i.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 'lymphoto b')	2514
LILACS	("Lupus Erythematosus, Systemic" OR "Lupus Eritematoso Sistêmico" OR "Lúpus Eritematoso Sistêmico" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Systemic Lupus Erythematosus") 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 restrospectivo 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 restrospectivo 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 restrospectivo 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)
Singh, 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	Revisão narrativa
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	Estudo observacional comparativo exploratório que incluiu pacientes que faziam uso do belimumabe na dosagem 1mg/kg.
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, 2022b (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).

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.

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 Coréia do Sul)	Patrocinado pela GlaxoSmithKline

Sheikh, 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	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. 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 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. 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 (20% no braço de belimumabe 10mg/kg e 26% 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	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. 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.
Furie, 2011 (BLISS-76)	
Domínio	Justificativa
D1. Risco de viés decorrente do processo de randomização	A geração de sequência randomizada e alocação foram realizadas com um sistema de resposta de voz interativo centralizado. 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 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. 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 21% no braço placebo). Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado alto para todos os desfechos avaliados.
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 randomização 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.

Sheikh, 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	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. 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 (13% no braço de belimumabe 10mg/kg e 13% 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	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. 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.

Ginzler, 2021 (EMBRACE)

D1. Risco de viés decorrente do processo de randomização	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. Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado com algumas preocupações 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. 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 (20% no braço de belimumabe 10mg/kg e 22% 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.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136