

# PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

## BELIMUMABE PARA TRATAMENTO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Carlos Henrique Botelho

Dennys Ricardo Malouf

Tereza Setsuko Toma (coord.)

Mabel Fernandes Figueiró



## CENTRO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE

### NÚCLEO DE ANÁLISE E PROJETOS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE

#### PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

#### BELIMUMABE PARA TRATAMENTO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

**Local e data:** São Paulo, março de 2015.

**Órgão financiador:** Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

**Autores:** Carlos Henrique Botelho (economista) e Dennys Ricardo Malouf (psicólogo), aprimorandos do Programa de Aprimoramento Profissional em Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde, participaram de todas as etapas do trabalho; Tereza Setsuko Toma, médica, diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP do Instituto de Saúde, coordenou o trabalho e participou de todas as suas etapas; Mabel Fernandes Figueiró, bibliotecária do Hospital do Coração, participou da etapa de busca nas bases de dados de literatura científica.

**Revisor:** PTC apresentado em reunião final do Programa de Aprimoramento Profissional, e incluídas sugestões do debatedor Tiago da Veiga Pereira, coordenador da Unidade de ATS do Hospital Alemão Osvaldo Cruz.

**Apoio:** Ricardo Paranhos Pires Moreira, farmacêutico da CCTIES, forneceu informações sobre dispensa de belimumabe por meio de ações judiciais e administrativas; Hospital Alemão Osvaldo Cruz (acesso à EMBASE); bibliotecárias da Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (acesso a artigos na íntegra).

**Potenciais conflitos de interesse:** Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam influir nos resultados deste parecer.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação – CIP

Biblioteca. Centro de Apoio Técnico–Científico. Instituto de Saúde

Belimumabe para tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico:

parecer técnico científico/coordenação de Tereza Setsuko Toma .

São Paulo: Instituto de Saúde, 2015.

32p.

1. Lupus Eritematoso Sistêmico 2. Anticorpos monoclonais/uso terap 3. Avaliação de Medicamento I. Toma, Tereza Setsuko, coord.

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Belimumabe

**Indicação:** Adjuvante ao tratamento padrão do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

**Caracterização da tecnologia:** O belimumabe é um anticorpo monoclonal registrado na ANVISA em 2012, pela empresa GlaxoSmithKline do Brasil, com nome comercial benlysta. O produto para uso intravenoso recebeu registro para as apresentações em pó liofilizado acompanhado de um frasco-ampola, nas dosagens de 120 mg e 400 mg de belimumabe (80 mg/mL após a reconstituição).

**Busca e seleção de estudos:** Este parecer técnico-científico foi realizado para atender à demanda da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCTIES/SES-SP). O objetivo foi avaliar a segurança e eficácia do belimumabe como adjuvante ao tratamento padrão (anti-inflamatórios não esteroides glicocorticoides, antimaláricos e imunossupressores) de pacientes adultos com LES. A SES-SP gastou R\$ 173.771,08 no mês de outubro de 2014 com a dispensa de belimumabe a 57 pacientes cadastrados como ativos, dos quais 51% correspondiam a solicitações de ação judicial, e 49% eram dispensas por ação administrativa e da Comissão de Farmacologia. Realizou-se uma busca por artigos publicados até outubro de 2014, nas principais bases de dados de literatura científica: PubMed, LILACS, *The Cochrane Library*, EMBASE e *Center for Reviews and Dissemination*. A busca restringiu-se a estudos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. O processo de busca, assim como a seleção e análise dos estudos foi realizada de forma independente por dois profissionais e as divergências foram discutidas com um terceiro profissional para se chegar ao consenso.

**Resultados dos estudos selecionados:** No processo de busca, 36 estudos foram identificados, dos quais 2 revisões sistemáticas foram selecionadas para análise. Essas revisões, avaliadas pelo instrumento AMSTAR, mostraram ser de alta qualidade metodológica (ambas com escore 9/11). Nas duas revisões foram realizadas meta-análises a partir de dois ensaios clínicos conhecidos como BLISS-52 (esquema de tratamento até 52 semanas) e BLISS-76 (esquema de tratamento até 76 semanas), que

utilizaram as dosagens de 1 e 10 mg/kg. Os resultados mostraram eficácia do belimumabe no esquema de 52 semanas em comparação a placebo, ambos associados a tratamento padrão, para os desfechos principal e secundários. O esquema de 76 semanas não apresentou o mesmo nível de eficácia. Ambas as dosagens mostraram-se eficazes, no entanto, observou-se gradiente dose-resposta, uma vez que o NNT (número necessário para tratar) foi de 14 pacientes para a dosagem de 1 mg/kg e 9 pacientes para a dosagem de 10 mg/kg. Ou seja, ao administrar 1 mg/kg de belimumabe no esquema de 52 semanas 1 paciente será beneficiado a cada 14 tratados, enquanto com 10 mg/kg o benefício será para 1 paciente a cada 9 tratados. Quanto à segurança do belimumabe, as meta-análises mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes estudados. Belimumabe foi licenciado para uso tanto nos Estados Unidos quanto na Europa. Desde 2011, o *National Institute for Health Care and Excellence* do Reino Unido (NICE) vem discutindo a pertinência de incorporar o belimumabe no sistema público de saúde, porém indicando a necessidade de mais estudos de avaliação econômica. De acordo com a escala GRADE, a evidência é de alta qualidade com relação à eficácia do belimumabe medida pelo desfecho principal *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*, assim como segurança quanto a eventos adversos graves. Há alguns ensaios clínicos em andamento que poderão acrescentar informações sobre eficácia e segurança para populações específicas como os negros e pessoas do nordeste da Ásia, cujos prazos previstos para encerramento são, respectivamente, 2018 e 2015.

**Recomendações:**

- Recomendação forte a favor da tecnologia**
- Recomendação fraca a favor da tecnologia**
- Recomendação fraca contra a tecnologia**
- Recomendação forte contra a tecnologia**

## PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

### CONTEXTO

Este parecer técnico-científico (PTC) teve como objetivo responder à demanda da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCTIES/SES-SP).

De acordo com informações da Comissão de Farmacologia<sup>i</sup>, o belimumabe passou a ser disponibilizado pela Secretaria de Estado de São Paulo (SES-SP) a partir de 2011. Em outubro de 2014, havia 57 pacientes cadastrados como ativos, dos quais 51% correspondiam a solicitações de ação judicial, e 49% eram dispensas por ação administrativa e da Comissão de Farmacologia. A SES-SP gastou R\$ 173.771,08 no mês de outubro de 2014 com a dispensa de belimumabe.

### INTRODUÇÃO

#### **Lúpus Eritematoso Sistêmico**

O Lúpus Eritematoso Sistêmico – LES – é uma doença inflamatória crônica, de causa desconhecida e de característica autoimune, que acomete vários órgãos. Caracteriza-se pela presença de diversos autoanticorpos, evoluindo com manifestações clínicas polimórficas, períodos de exacerbação e remissão. As manifestações clínicas mais pronunciadas são erupções cutâneas, artrite e glomerulonefrite, mas podem ser observados quadros de anemia hemolítica e trombocitopenia. Também podem ocorrer manifestações neurológicas, como convulsões e psicose<sup>1</sup>.

A etiologia não está totalmente esclarecida, e o desenvolvimento da doença tem sido relacionado à predisposição genética e influência de fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos<sup>1</sup>. Como cerca de 90% dos pacientes são mulheres,

---

<sup>i</sup> Informação enviada por Ricardo Paranhos Pires Moreira, por e-mail, em 30/10/2014.

atribui-se aos hormônios femininos um papel importante no desenvolvimento da doença<sup>4</sup>.

Os estudos epidemiológicos são limitados, mas os resultados permitem afirmar que a doença incide com mais frequência em mulheres na fase reprodutiva, e que há uma gradação racial. A proporção de ocorrência é de nove a dez mulheres para um homem, sendo mais comum e mais grave entre os afrodescendentes e asiáticos<sup>1,3</sup>. Estima-se que no Brasil existam cerca de 65.000 pessoas com lúpus, segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia<sup>ii</sup>.

Para diagnosticar o Lúpus Eritematoso Sistêmico, utilizam-se os 11 critérios de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR), que se referem à presença de eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlceras orais/nasais, artrite, serosite, comprometimento renal, alterações neurológicas, alterações hematológicas, alterações imunológicas, anticorpos antinucleares (Anexo 1). Estes critérios foram estabelecidos com o objetivo de uniformizar a definição de LES para os estudos científicos. Considera-se que uma pessoa tem LES quando apresenta pelo menos 4/11 formas de manifestação<sup>9</sup>.

O exame laboratorial corrobora o diagnóstico quando se observam alterações como: leucopenia, anemia, linfopenia, plaquetopenia e alterações do sedimento urinário. De importância para o diagnóstico de LES é a pesquisa de anticorpos ou fatores antinucleares por imunofluorescência indireta. Podem ser realizadas pesquisas de anticorpos mais específicos para melhor caracterização do quadro laboratorial<sup>11</sup>.

### **Tratamento padrão do Lúpus Eritematoso Sistêmico**

Os objetivos do tratamento do LES são: controlar períodos agudos da doença, que podem levar o indivíduo a óbito; minimizar o risco de agravamento da doença durante períodos em que ela encontra-se estável; e controlar os sintomas que podem incapacitar o paciente para melhorar sua qualidade de vida<sup>3,9</sup>.

---

<sup>ii</sup> Informação obtida de [http://www.reumatologia.com.br/index.asp?Perfil=&Menu=DoencasOrientacoes&Pagina=reumatologia/in\\_doencas\\_e\\_orientacoes\\_resultados.asp](http://www.reumatologia.com.br/index.asp?Perfil=&Menu=DoencasOrientacoes&Pagina=reumatologia/in_doencas_e_orientacoes_resultados.asp) [acesso em 03/12/2014].

O tratamento inicial pode incluir medidas gerais não medicamentosas como aconselhamento, apoio e orientação aos pacientes e seus familiares, estímulo da prática de exercícios físicos regulares aeróbicos, dieta apropriada, controle do tabagismo, proteção contra luz solar e outras formas de irradiação ultravioleta<sup>3,9</sup>.

O esquema terapêutico adotado varia, uma vez que depende do tipo de manifestação apresentada pelo paciente com LES. As medidas de controle são individualizadas, podendo necessitar de um ou mais medicamentos na fase de atividade da doença, e prescindir desse tratamento na fase não ativa<sup>3,9</sup>.

O tratamento medicamentoso tem como base o uso de fármacos capazes de regular as alterações imunológicas e atuar nas consequências da inflamação causada pela doença. Os medicamentos utilizados na modulação do sistema imunológico no LES incluem os glicocorticoides, os antimaláricos e os imunossupressores<sup>13</sup>.

O tratamento padrão inicial recomendado pelo Ministério da Saúde constitui-se de antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e glicocorticoides, independentemente do órgão ou sistema afetado pela doença. Os glicocorticoides são os fármacos mais utilizados no tratamento de LES, e as doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso. A prednisona por via oral é o tratamento padrão, podendo-se realizar também a pulsoterapia, com metilprednisolona<sup>9</sup>.

O tratamento será específico dependendo da manifestação apresentada, extensão e gravidade da doença, considerando os órgãos e sistemas acometidos<sup>3</sup>.

Tratamento de sintomas articulares e serosite: Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), em particular o naproxeno, são utilizados para o tratamento dos sintomas articulares e da serosite, embora não existam ensaios clínicos controlados sobre sua eficácia. Hidroxicloroquina pode ser utilizada como fármaco de primeira linha ou quando os AINEs forem inadequados, no entanto as evidências a respeito são de baixa qualidade [evidência nível C]. Corticosteroides são recomendados quando outros tratamentos não conseguem aliviar os sintomas. Metotrexato pode ser útil como adjuvante para reduzir a dose de corticosteroide [evidência nível C]<sup>3</sup>.

Tratamento de manifestações muco-cutâneas: Recomenda-se o uso de roupas apropriadas e filtros solares, o cuidado com a boca, colírio para olhos secos, hidroxicloroquina, corticosteroides quando outros fármacos falharem<sup>3</sup>.

Tratamento de nefrite lúpica: Ciclofosfamida ou micofenolato associados a corticosteroides são considerados similares como terapia de indução; recomenda-se a hidroxicloroquina em todos os casos, a menos que haja contraindicação; azatioprina ou micofenolato associados a corticosteroides podem ser usados para a terapia de manutenção após a indução<sup>3</sup>.

Tratamento do lúpus do sistema nervoso central: Ciclofosfamida, imunoglobulina intravenosa e plasmaférese têm sido utilizadas, porém as evidências sobre sua eficácia inexistem ou são de baixa qualidade.

Não há um período estabelecido para a duração do tratamento. Assim que atingida a remissão clínica as doses dos medicamentos podem ser diminuídas gradualmente, baseando-se em monitorização sistemática de atividade da doença<sup>9</sup>.

Os glicocorticosteroides apresentam inúmeros eventos adversos, por isso devem ser utilizados na menor dose efetiva para o controle do LES e, assim que possível, as doses devem ser reduzidas gradualmente até sua suspensão. Por isso, sugere-se reduzir primeiro a dose da prednisona. Após suspensão do glicocorticoesteroide, pode-se diminuir a dose dos imunossuppressores em intervalos mensais ao longo de aproximadamente 6-12 meses. A hidroxicloroquina, no entanto, deve ser utilizada de forma contínua<sup>9</sup>.

Com o intuito de monitorar a resposta dos doentes aos tratamentos medicamentosos, diversos índices foram desenvolvidos, entre eles SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA e SRI, discutidos a seguir.

O SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) modificado pelo *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus* deu origem ao SELENA-SLEDAI, que é o índice de maior aplicação. Este índice de atividade é composto por 24 itens, dentre os quais se encontram descritos sinais, sintomas e testes laboratoriais. Conforme a relevância ou gravidade cada item recebe um valor (1 a 8), sendo que a somatória de todos os itens assinalados resulta em um escore final que pode atingir o valor máximo



de 105 pontos (quanto mais alto o escore, maior o grau de atividade da doença). A atividade da doença, segundo o resultado deste índice, é mensurada da seguinte forma: doença inativa (escore igual a zero); atividade leve (escore de 1 a 5); atividade moderada (escore de 6 a 10); atividade alta (escore de 11 a 19); atividade muito alta (escore de 20 ou mais)<sup>9</sup>.

O BILAG (*British Isles Assessment Group*) é outro instrumento utilizado na avaliação do LES, e tem como objetivo verificar a atividade da doença com base na proposição de tratamento. O índice BILAG, uma das mais antigas propostas de medição, avalia a atividade da doença em relação ao mês anterior em sistemas separados. É o único índice em que as pontuações de cada item são avaliadas não só quanto à presença ou ausência, como também se houve melhora ou piora do quadro. O BILAG foi criado em 1988 e atualizado em 2004, quando a seção original sobre vasculite foi removida. Os nove sistemas (e não órgãos) considerados são: sistema constitucional, muco-cutâneo, nervoso central, musculoesquelético, cardiovascular-respiratório, abdominal, renal, oftálmico e hematológico. Cada sistema é avaliado conforme atividade da doença em A (grande), B (moderada), C (baixa), D (anteriormente presente, sem atividade atual) ou E (nunca ativo), podendo alcançar pontuação máxima de 81 no BILAG 2004<sup>6,8</sup>.

Outro instrumento, o *Physician Global Assessment* (PGA) é uma escala analógica visual que tem como objetivo avaliar a atividade da doença nas duas semanas anteriores à consulta. Esta escala apresenta a desvantagem de ser semi-quantitativa e apresentar variabilidade entre os médicos avaliadores, devendo ser aplicada antes da utilização de outros instrumentos, tais como BILAG ou SELENA-SLEDAI. O PGA utiliza três parâmetros de referência para avaliar a atividade da doença: leve (1 ponto), moderada (2-2,5 pontos) e grave (3 pontos). Considera-se atividade significativa quando ocorre um aumento de pelo menos 0,3 pontos em relação ao escore basal<sup>8</sup>.

Já o *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI) é um instrumento composto (combinando elementos do SELENA-SLEDAI, BILAG e PGA) e tem sido utilizado como medida de desfecho primário em ensaios clínicos. Como a atividade da doença pode ocorrer em muitos sistemas de órgãos, de muitas formas e em diversos graus, e como cada escala de avaliação de atividade da doença tem suas próprias qualidades e

desvantagens, é difícil avaliar a eficácia terapêutica em ensaios clínicos randomizados. O SRI permite que os pacientes sejam dicotomizados em respondentes ou não respondentes, de acordo com critérios de avaliação pré-definidos em cada um dos elementos componentes, tais como: redução  $\geq 4$  pontos da linha de base na pontuação SELENA-SLEDAI, nenhum novo BILAG A e não mais do que um novo BILAG B em comparação com a linha de base e ausência de piora no PGA ( $< 0,3$  pontos em relação à linha de base)<sup>8</sup>.

### **Belimumabe**

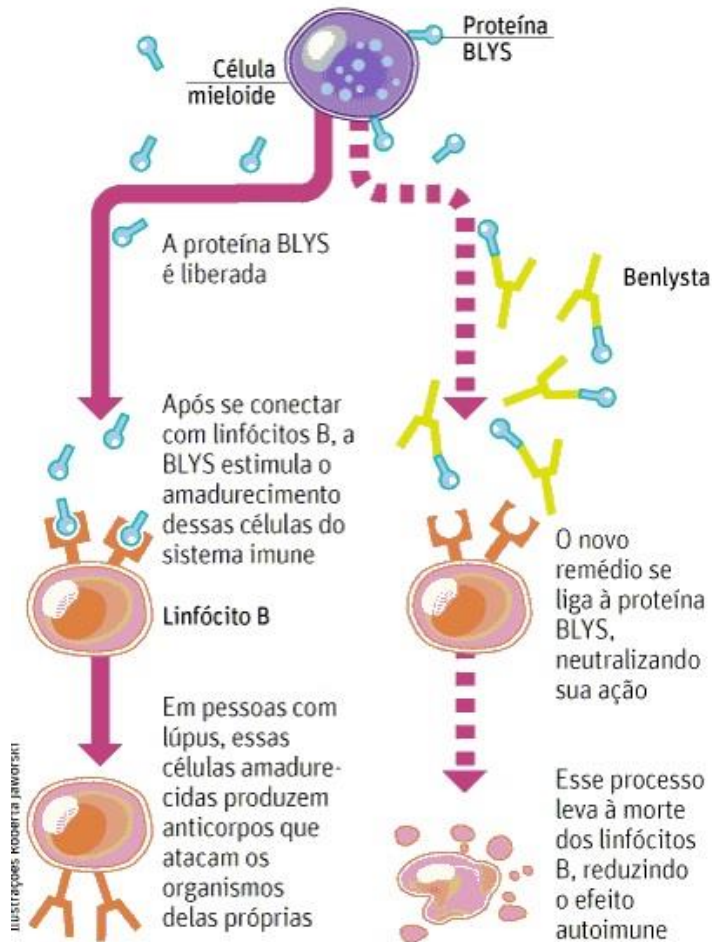
Belimumabe (nome comercial benlysta) foi registrado pela empresa GlaxoSmithKline na ANVISA em novembro/2012, com prazo de vencimento em novembro/2017. O produto para infusão intravenosa recebeu registro para as apresentações em pó liofilizado acompanhado de um frasco-ampola, nas dosagens de 120 mg e 400 mg de belimumabe (80 mg/mL após a reconstituição)<sup>iii</sup>.

Segundo sua bula<sup>5</sup>, belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 $\lambda$  totalmente humano, que se liga especificamente à proteína BLYS solúvel (estimulador das células B), por meio da qual inibe a sobrevivência das células B, inclusive as autorreativas, e reduz a diferenciação destas células em plasmócitos produtores de imunoglobina.

A figura abaixo ilustra como o belimumabe (benlysta) atua ligando-se à proteína BLYS.

---

<sup>iii</sup> [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Produto/rconsulta\\_produto\\_detalhe.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_detalhe.asp)



Ilustrações: Roberta Jaworski

Fonte: [www.artriterreumatoide.blog.br/tag/benlysta-belimumabe](http://www.artriterreumatoide.blog.br/tag/benlysta-belimumabe)

Indica-se o benlysta como terapia adjuvante em pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença e que estejam utilizando tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossupressores.

De acordo com informações da bula, sua eficácia não foi avaliada em pacientes com nefrite lúpica ativa grave, nem com lúpus ativo grave do sistema nervoso central. Sua eficácia e segurança em idosos ainda não foram estabelecidas. Conseqüentemente, não é recomendado seu uso em doentes idosos.

Os eventos adversos mais comuns relatados em ensaios clínicos randomizados são cefaleia, infecção de vias aéreas superiores, artralgia, náusea, infecção do trato urinário, diarreia, astenia e piroxia<sup>14</sup>.

Em 2010, a *Food and Drug Administration* (FDA) publicou um informe de avaliação tecnológica, e concluiu que o perfil de segurança e eficácia favorável do belimumabe o tornava uma nova e importante opção terapêutica para o LES. O argumento favorável ao belimumabe, além de ser o primeiro tratamento para LES com eficácia demonstrada por ensaios clínicos controlados em pacientes com lúpus ativo, foi que seu uso poderia prevenir o tratamento com os regimes mais agressivos da abordagem atual. No entanto, o efeito do belimumabe em pacientes negros, população de particular interesse, foi analisado apenas como subgrupo nos ensaios clínicos levando a resultados divergentes<sup>15</sup>.

## **OBJETIVO**

O objetivo desta avaliação foi analisar se o belimumabe é eficaz e seguro como adjuvante no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico em adultos.

## **MÉTODO**

A realização deste PTC seguiu recomendações das Diretrizes para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde<sup>10</sup>.

### **Pergunta de investigação**

A seguinte pergunta de investigação foi elaborada por meio do acrônimo PICO: O belimumabe, como adjuvante ao tratamento padrão, é eficaz e seguro para a redução da atividade geral da doença constatado a partir das escalas SRI, SELENA-SLEDAI, BILAG e PGA?

**População de interesse** – população adulta com LES, exceto com nefrite ativa grave e lúpus ativo grave no SNC

**Intervenção** – Belimumabe associado a tratamento padrão (AINes ou corticosteroides ou imunossuppressores ou antimaláricos).

**Comparador** – tratamento padrão (AINes ou corticosteroides ou imunossuppressores ou antimaláricos).

**Outcome (desfecho)** – redução da atividade geral da doença constatado a partir das escalas SRI, SELENA–SLEDAI, BILAG, PGA.

### **Bases de dados e estratégia de busca**

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, LILACS, The Cochrane Library, EMBASE e Center for Review and Dissemination (CRD), utilizando a combinação dos termos MeSH systemic lupus erythematosus, Liebman-Sacks disease, belimumab, benlysta, lymphoStat-B. Para a busca na base LILACS foram utilizados os termos belimumabe, benlysta, lúpus eritematoso sistêmico, nos idiomas português, inglês e espanhol. A estratégia de busca limitou-se a revisões sistemáticas publicadas em português, inglês e espanhol. Não houve limitação quanto ao tempo, sendo incluídos estudos publicados até outubro de 2014 (Anexo 2).

O processo de busca foi realizado por dois aprimorandos do Programa de Aprimoramento Profissional em Avaliação de Tecnologias de Saúde em conjunto com uma bibliotecária.

### **Critérios de seleção e exclusão de artigos**

A seleção de artigos foi realizada por dois aprimorandos em conjunto com uma pesquisadora do Instituto de Saúde. Inicialmente, por meio de leitura de títulos e resumos, foram excluídos os artigos repetidos e aqueles que não eram revisões sistemáticas ou não atendiam ao PICO definido. Após a leitura dos artigos, outros artigos foram excluídos por não atenderem ao PICO.

### **Avaliação da qualidade da evidência**

Os artigos foram avaliados com relação à qualidade e rigor metodológico por meio da escala AMSTAR<sup>12</sup>. Todo o processo foi realizado pela dupla de aprimorandos e supervisionado pela pesquisadora do Instituto de Saúde e no caso de divergências a pesquisadora auxiliou na discussão para chegar a um consenso.

## **RESULTADOS**

O processo de busca nas bases de dados de literatura científica identificou 36 artigos, dos quais 34 foram excluídos pelos seguintes motivos: 4 repetidos, 29 não eram revisões sistemáticas e 1 avaliação econômica sem revisão sistemática (Anexos 3 e 4).

As duas revisões sistemáticas analisadas (Borba et al, 2013; Kandala et al, 2013)<sup>2,7</sup> são apresentadas a seguir de forma resumida. Outras informações são apresentadas no Anexo 6. Essas revisões foram consideradas de alta qualidade (escore 8-11). Os detalhes da avaliação podem ser observados no Anexo 5.

### **Borba et al (2013)<sup>2</sup>**

Revisão sistemática com meta-análise de alta qualidade metodológica (AMSTAR 9), realizada a partir de ensaios clínicos randomizados de moderada e alta qualidades e baixo risco de viés. Esta revisão analisou eficácia e segurança de terapias biológicas, entre as quais belimumabe, comparadas a placebo em pacientes adultos tratados com prednisona, antimaláricos e imunossupressores. Quatro ensaios foram incluídos na meta-análise para avaliar segurança, e apenas dois ensaios na meta-análise sobre eficácia de belimumabe.

Os dois estudos sobre eficácia do belimumabe foram: BLISS-52, ensaio fase III com 865 pacientes (média de idade de 36 anos), e BLISS-76, ensaio fase III com 819 pacientes (média de idade de 40 anos). Estes estudos documentaram o uso de belimumabe nas dosagens de 1 e 10 mg/kg, por via endovenosa nos dias 0, 14, 28 e depois a cada 28 dias. Os esquemas de tratamento tiveram duração de 52 e 76 semanas, respectivamente nos estudos BLISS-52 e BLISS-76.

A meta-análise revelou resultados significantes para eficácia de belimumabe 1 mg/kg até 52 semanas, quanto ao escore SRI (RR=1,19; IC95% 1,04-1,37;  $I^2=0$ ), redução > 4 pontos do escore SELENA-SLEDAI (RR=1,18; IC95% 1,03-1,34;  $I^2=0$ ), normalização de C3 baixo (RR=1,58; IC95% 1,06-2,36;  $I^2=0$ ), anti-dsDNA positivo para negativo (RR=2,35; IC95% 1,40-3,94;  $I^2=0$ ), e nenhum novo BILAG 1A ou 2B (RR=1,10; IC95% 1,03-1,18;  $I^2=0$ ). Os resultados foram significantes para belimumabe 1 mg/kg até 76 semanas apenas quanto a anti-dsDNA positivo para negativo (RR=2,86; IC95% 1,47-5,57;  $I^2$  não aplicável), e nenhum novo BILAG 1A ou 2B (RR=1,17; IC95% 1,03-1,33;  $I^2$  não aplicável). A meta-análise mostrou eficácia do belimumabe 10 mg/kg até 52 semanas, quanto ao escore SRI (RR=1,31; IC95% 1,15-1,49;  $I^2=0$ ), redução > 4 pontos do escore SELENA-SLEDAI (RR=1,29; IC95% 1,13-1,46;  $I^2=0$ ), normalização de C3 baixo (RR=2,24; IC95% 1,55-3,23;  $I^2=0$ ), anti-dsDNA positivo para negativo (RR=2,71; IC95% 1,72-4,29;  $I^2=0$ ), e

nenhum novo BILAG 1A ou exacerbações 2B (RR=1,09; IC95% 1,02-1,17;  $I^2=0$ ). Os resultados foram significantes para belimumabe 10 mg/kg até 76 semanas apenas quanto a normalização de C3 baixo (RR=2,76; IC95% 1,62-4,72;  $I^2=0$ ;  $I^2$  não aplicável), e anti-dsDNA positivo para negativo (RR=2,11; IC95% 1,05-4,24;  $I^2$  não aplicável).

Os resultados, portanto, mostraram superioridade do belimumabe no tratamento com duração de 52 semanas em relação ao esquema de 76 semanas.

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a segurança entre os grupos belimumabe 1 mg/kg e 10 mg/kg e o grupo controle [respectivamente (RR 1,01; IC95% 0,99-1,04;  $I^2=0$ ) e (RR 1,01; IC95% 0,98-1,03;  $I^2=0$ )], assim como em relação a tolerabilidade [respectivamente (RR 0,81; IC95% 0,59-1,11;  $I^2=0$ ) e (RR 0,91; IC95% 0,67-1,22;  $I^2=0$ )].

### **Kandala et al (2013)<sup>7</sup>**

Revisão sistemática com meta-análise de alta qualidade metodológica (AMSTAR=9) sobre eficácia e segurança da adição de belimumabe ao regime de tratamento em adultos com LES que permanecem sintomáticos apesar da terapia padrão, em comparação a placebo.

Assim como a revisão de Borba et al., foram analisados os mesmos dois ensaios sobre belimumabe, BLISS-52 e BLISS-76. Os estudos BLISS foram conduzidos conforme protocolos similares, porém houve grande diferença na distribuição geográfica dos locais onde os pacientes foram recrutados e, conseqüentemente, importantes diferenças raciais e étnicas. No BLISS-52 a amostra contemplou 27% de caucasianos, 32% de americanos nativos e 33% de asiáticos, enquanto no BLISS-76 havia 70% de caucasianos, 13% de americanos nativos e 3% de asiáticos. Ambos os ensaios foram considerados de boa qualidade, porém escassas as informações sobre sigilo de alocação.

Considerando que o fármaco foi licenciado tanto nos Estados Unidos quanto na Europa na dosagem de 10 mg/kg, os autores avaliaram eficácia apenas para esta dosagem. No entanto, consideraram os regimes de 1 e 4 mg/kg na análise de eventos adversos.

Na meta-análise sobre eficácia, o desfecho primário foi o SRI até 52 semanas, mostrando diferença estatisticamente significativa a favor do belimumabe (OR=1,63; IC95% 1,27-2,09;  $I^2=0$ ). Respostas favoráveis ao belimumabe também foram constatadas em desfechos secundários, tais como melhora de 4 pontos no escore SLEDAI (OR=1,63; IC95% 1,28-2,05;  $I^2=0$ ), redução no uso de esteroides nas semanas 40 a 52 (OR=1,56; IC95% 1-2,42;  $I^2=0$ ), não piora do PGA (OR=1,5; IC95% 1,16-1,95;  $I^2=0$ ), nenhum novo BILAG 1A/2B (OR=1,37; IC95% 1,04-1,81;  $I^2=8$ ), tempo para primeira exacerbação grave (OR=1,56; IC95% 1,23-1,96;  $I^2=0$ ). A meta-análise mostrou também uma superioridade dos resultados favoráveis ao belimumabe com 52 semanas de tratamento em comparação a 76 semanas.

Com relação a eventos adversos graves, infecções e mortes não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (OR 11,7; IC95% 0,47-6,12).

## DISCUSSÃO

O belimumabe é um anticorpo monoclonal, que foi aprovado pela *Food and Drug Administration*, dos Estados Unidos, em 2011, com indicação para uso em adultos com LES em atividade, com autoanticorpos positivos para LES e que estivessem em tratamento com antimaláricos, prednisona e drogas imunossupressoras. Ele foi aprovado também pela *European Medicines Agency*<sup>2</sup>.

O *National Institute for Health and Care Excellence*, do Reino Unido (NICE), vem discutindo a incorporação do belimumabe em seu sistema de saúde desde 2011, e ainda não o incluiu em suas diretrizes clínicas por considerar que não há elementos suficientes do ponto de vista de avaliação econômica. O comitê do NICE alegou que seria necessário comparar belimumabe com rituximabe, uma vez que o último tem sido dispensado a pacientes com quadros graves de LES, embora não seja licenciado para este fim<sup>iv</sup>. Há previsão para nova decisão em 2015<sup>v</sup>.

---

<sup>iv</sup> NICE consults on belimumab for systemic lupus erythematosus. [acesso em 22/12/2014]. Disponível em <http://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-consults-on-belimumab-for-systemic-lupus-erythematosus>  
<sup>v</sup> Systemic lupus erythematosus (autoantibody-positive) belimumab [ID 416]. [acesso em 22/12/2014]. Disponível em <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag273>



As duas revisões sistemáticas analisadas neste PTC indicaram que o belimumabe, em comparação a placebo, ambos associados a tratamento padrão, foi eficaz na redução de quase todos os parâmetros comumente utilizados para monitorar a atividade do LES, quanto ao esquema terapêutico com duração de 52 semanas, o mesmo não ocorrendo para o esquema de 76 semanas. Uma das revisões indicou também que esses efeitos ocorreram tanto na dosagem de 1 quanto de 10 mg/kg. De outro lado, não se identificou diferenças significantes quanto a eventos adversos entre os grupos estudados. Os cálculos do NNT (número necessário para tratar), contudo, mostraram valores de 9 e 14, respectivamente para as dosagens de 10 e 1 mg/kg. Ou seja, um indício de efeito dose-resposta, uma vez que na dosagem de 10 mg/kg, o benefício poderá ser alcançado por 1 a cada 9 pacientes tratados, enquanto o mesmo benefício só ocorrerá a cada 14 pacientes tratados na dosagem de 1 mg/kg.

### RECOMENDAÇÃO

O cálculo do GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (Anexo 7), mostrou que para o desfecho principal - SRI - o nível de evidência é de alta qualidade, e o NNT é igual a 9 (IC95% 6 - 16) para o tratamento com 10 mg/kg de belimumabe durante 52 semanas.

De outro lado, o nível de evidência também é de alta qualidade com relação à segurança do belimumabe, com NNT = 665 para eventos adversos graves.<sup>vi</sup>

Os dois ensaios clínicos utilizados nas revisões sistemáticas, embora considerados de boa qualidade metodológica, analisaram amostras populacionais muito diferentes entre si. Não há referência a afrodescendentes nesses estudos, apesar da doença ser mais prevalente e mais grave nestes indivíduos.

Há alguns ensaios clínicos em andamento que poderão acrescentar informações sobre eficácia e segurança para populações específicas como os negros e pessoas do nordeste da Ásia, cujos prazos previstos para encerramento são, respectivamente, 2018 e 2015.<sup>vii</sup>

---

<sup>vi</sup> O intervalo de confiança de 95% para a redução do risco absoluto se estendeu a partir de um número negativo (tratamento pode prejudicar) para um número positivo (o tratamento pode beneficiar), sendo difícil calcular um IC95% para o NNT – utilizou-se o programa disponível em <http://www.graphpad.com/quickcalcs/nnt1.cfm>

<sup>vii</sup> Busca realizada em 19 de março de 2015 em [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=BELIMUMAB&show\\_down=Y](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=BELIMUMAB&show_down=Y)

É recomendável a realização de avaliação econômica para analisar a viabilidade de incorporação do belimumabe para tratamento de LES em adultos com falha de resposta ao tratamento convencional.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF, Pádua PM, Costallat LTL, Bonfá E, Sato EI. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico, Rev Bras Reumatol. 2008;48(4):196-207. [acesso em 9 out 2014]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n4/v48n4a02.pdf>
2. Borba HHL, Wiens A, de Souza TT, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy and Safety of Biologic Therapies for Systemic Lupus Erythematosus Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. BioDrugs. 2014;28(2):211-28.
3. BMJ Best Practice. Lúpus Eritematoso Sistêmico. [acesso em 9 out 2014]. Disponível em: <http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/103.html>
4. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. Revista de Medicina e Investigación. 2013;1(1):8-16. [acesso em 9 out 2014]. Disponível em: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90165398&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=353&ty=5&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=353v01n01a90165398pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90165398&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=353&ty=5&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=353v01n01a90165398pdf001.pdf)
5. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. BENLYSTA GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Pó liófilo injetável 120mg. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [base de dados da internet]. Brasília. Bulário Eletrônico [acesso em 9 out 2014]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3660532014&pIdAnexo=2050547](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3660532014&pIdAnexo=2050547)
6. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, D'Cruz D, Griffiths B, Khamashta M, Maddison P, McHugh N, Snaith M, Teh LS, Yee CS, Zoma A, Gordon C. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2005;44(7):902-6. [acesso em 22 dez 2014].

Disponível em:

<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/44/7/902.full.pdf+html>

7. Kandala NB, Connock M, Grove A, Sutcliffe P, Mohiuddin S, Hartley L, Court R, Cummins E, Gordon C, Clarke A. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3(7): e002852. [acesso em 22 dez 2014]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3717447/pdf/bmjopen-2013-002852.pdf>

8. Luijten, KM, Tekstra J, Bijlsma JWJ, Bijl M. The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI); a new SLE disease activity assessment. *Autoimmun Rev*. 2012;11(5):326-9.

9. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 100, de 7 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. [acesso em 22 dez 2014]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100\\_07\\_02\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html)

10. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília (DF); 2011 [acesso em 15 abr 2014]. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/DiretrizesPTC.pdf>

11. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB, Szajubok JCM, Rachid Filho A, Barros RT, Vasconcelos M. Consenso Brasileiro Para o Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol*. 2002;42(6):362-70. [acesso em 9 out 2014] Disponível em: <http://www.cidmed.com.br/pdf/lupus.pdf>

12. Sharif MO, Sharif FNJ, Ali H, Ahmed F. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. *OHDM*. 2013;12(1):9-16. [acesso em 22 dez 2014] Disponível em: <http://omicsonline.com/open-access/2247-2452/2247-2452-12-491.pdf?aid=12933>

13. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Cartilha Lúpus Eritematoso Sistêmico, São Paulo, 27 abril 2011. [acesso em 9 out 2014] Disponível em:

[http://www.reumatologia.com.br/index.asp?Perfil=&Menu=DoencasOrientacoes&Pagina=reumatologia/in\\_doencas\\_e\\_orientacoes\\_resultados.asp](http://www.reumatologia.com.br/index.asp?Perfil=&Menu=DoencasOrientacoes&Pagina=reumatologia/in_doencas_e_orientacoes_resultados.asp)

14. Specchia ML, Waure C, Gualano MR, Doria A, Turchetti G, Pippo L, Di Nardo F, Capizzi S, Cadeddu C, Kheiraoui F, Iaccarino L, Pierotti F, Palla I, Veneziano MA, Gliubizzi D, Sferrazza A, Nicolotti N, Porcasi R, La Torre G, Di Pietro ML, Ricciardi W. Health Technology Assessment of Belimumab: A New Monoclonal Antibody for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *BioMed Research International*. 2014; 9 pages. [acesso em 22 dez 2014] Disponível em:

<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/704207/>

15. U.S. Food and Drug Administration. Arthritis Advisory Committee Meeting Briefing Document for the 16 November 2010 Meeting Belimumab BENLYSTA® (belimumab), Treatment of Systemic Lupus Erythematosus - BLA 125370; 13 October 2010. [acesso em 9 out 2014] Disponível em:

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM233581.pdf>

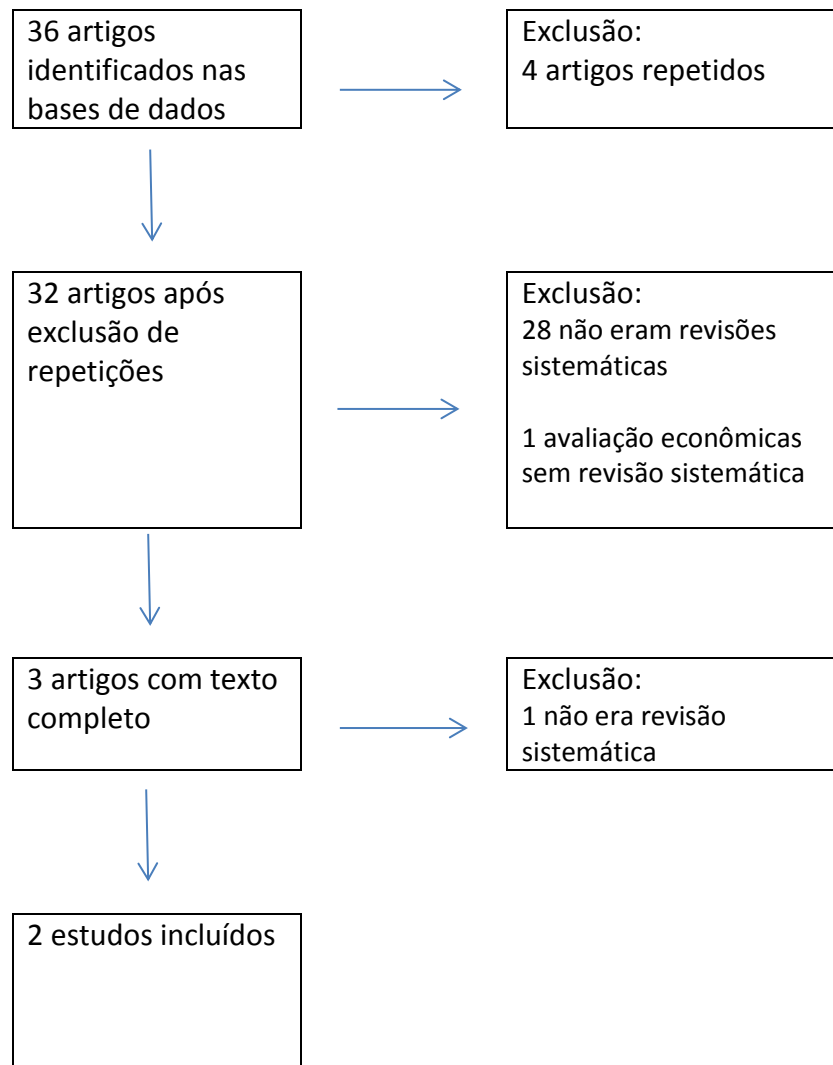
**Anexo 1. Critérios de classificação de lúpus eritematoso sistêmico do *American College of Rheumatology* (Ministério da Saúde, 2013)<sup>9</sup>.**

1. Eritema malar: eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial.
2. Lesão discoide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. Fotossensibilidade: eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico.
4. Úlcera oral: ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico.
5. Artrite: artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame.
6. Serosite: a) pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural; ou b) pericardite – documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
7. Alteração renal: a) proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3+ (+++) se não quantificada; ou b) cilindros celulares – podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos.
8. Alteração neurológica: a) convulsão – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos); ou b) psicose – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos).
9. Alterações hematológicas: a) anemia hemolítica com reticulocitose; ou b) leucopenia de menos de 4.000/mm<sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões; ou c) linfopenia de menos de 1.500/mm<sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões; ou d) trombocitopenia de menos de 100.000/mm<sup>3</sup> na ausência de uso de fármacos causadores.
10. Alterações imunológicas: a) presença de anti-DNA nativo; ou b) presença de anti-Sm; ou c) achados positivos de anticorpos antifosfolípidios baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL falso-positivo, por pelo menos 6 meses e confirmado por FTA-Abs negativo.
11. Anticorpo antinuclear (FAN): título anormal de FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, na ausência de fármacos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.

## Anexo 2: Apresentação da estratégia de busca.

Base de dados	Termos utilizados	Nº de Artigos Encontrados
<b>CRD</b>	(Lupus Erythematosus, Systemic OR Systemic Lupus Erythematosus OR Lupus Erythematosus OR Disseminatus OR Libman-Sacks Disease OR Disease, Libman-Sacks OR Libman Sacks Disease) AND (belimumab OR LymphoStat-B OR benlysta)	5
<b>PubMed</b>	Search ("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]OR Systemic Lupus Erythematosus OR Lupus Erythematosus OR Disseminatus OR Libman-Sacks Disease OR Disease, Libman-Sacks OR Libman Sacks Disease)) AND ("belimumab"[Supplementary Concept]OR LymphoStat-B OR benlysta OR belimumab) Filters: Systematic Reviews	25
<b>The Cochrane Library</b>	(Lupus Erythematosus, Systemic OR Systemic Lupus Erythematosus OR Lupus Erythematosus OR Disseminatus OR Libman-Sacks Disease OR Disease, Libman-Sacks OR Libman Sacks Disease) AND (belimumab OR LymphoStat-B OR benlysta) Limits: Cochrane Reviews e Other Reviews	2
<b>Lilacs</b>	(Lupus Erythematosus, Systemic or Lupus Eritematoso Sistémico or Lúpus Eritematoso Sistêmico or Doença de Libman-Sacks or Lúpus Eritematoso Disseminado ) AND (adult or adulto or adults or adultos ) AND (Belimumab or Belimumabe)	0
<b>Embase</b>	(systemic lupus erythematosus) AND (benlysta OR belimumab) Filters: Systematic Reviews and Meta Analysis	4

### Anexo 3: Fluxograma da seleção dos estudos.



## Anexo 4: Motivos de exclusão de artigos

Nº	Artigo	Autores	Ano/base	Observação
1.	Belimumab (Benlysta) for active systemic lupus erythematosus	National Horizon Scanning Centre	2010/CRD	Não é revisão sistemática
2.	Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus	NIHR Health Technology Assessment programme	2011/ CRD	Não é revisão sistemática
3.	Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus	Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ - formerly CAHTA)	2011/CRD	Não é revisão sistemática
4.	Immunomodulatory interventions for focal epilepsy syndromes	Lauren Walker, Munir Pirmohamed, Anthony G Marson	2013/ Cochrane	Não é revisão sistemática
5.	Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus.	Specchia ML, de Waure C, Gualano MR, Doria A, Turchetti G, Pippo L, Di Nardo F, Capizzi S, Cadeddu C, Kheiraoui F, Iaccarino L, Pierotti F, Palla I, Veneziano MA, Gliubizzi D, Sferrazza A, Nicolotti N, Porcasi R, La Torre G, Di Pietro ML, Ricciardi W.	2014/Pubmed	Avaliação Econômica sem revisão sistemática
6.	The efficacy of novel B cell biologics as the future of SLE treatment: A review.	Kamal A.	2014/Pubmed	Não é revisão sistemática
7.	Post-marketing experiences with belimumab in the treatment of SLE patients.	Askanase AD, Yazdany J, Molta CT.	2014/Pubmed	Não é revisão sistemática
8.	New drugs in systemic lupus erythematosus: when to start and when to stop.	Mosca M, van Vollenhoven R.	2013/Pubmed	Não é revisão sistemática
9.	Anti-B cell antibody therapies for inflammatory rheumatic diseases.	Faurschou M, Jayne DR.	2013/Pubmed	Não é revisão sistemática
10.	B-cell-targeted therapies in systemic lupus erythematosus and ANCA-associated vasculitis: current progress.	Md Yusof MY, Vital EM, Emery P.	2013/Pubmed	Não é revisão sistemática
11.	SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus.	Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, Martínez-Taboada V, Luis Marenco J, Loza E, López-Longo J, Gómez-Reino JJ, Galindo-Izquierdo M, Fernández-Nebro A, Cuadrado MJ, Aguirre-Zamorano MÁ, Zea-Mendoza A, Rúa-Figueroa I; Sociedad Española de Reumatología.	2013/Pubmed	Não é revisão sistemática



12.	[Recommendation for use of belimumab for systemic lupus erythematosus].	Fischer-Betz R, Schneider M; Kommission Pharmakotherapie der DGRh.	2013/Pubmed	Não é revisão sistemática
13.	B-cell targeted therapeutics in clinical development.	Blüml S, McKeever K, Ettinger R, Smolen J, Herbst R.	2013/Pubmed	Não é revisão sistemática
14.	B-cell targeted therapies in systemic lupus erythematosus: successes and challenges.	Harvey PR, Gordon C.	2013/Pubmed	Não é revisão sistemática
15.	Systemic lupus erythematosus: an update on current pharmacotherapy and future directions.	Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD.	2013/Pubmed	Não é revisão sistemática
16.	[Recommendations on the use of belimumab in systemic lupus erythematosus. GEAS-SEMI Clinical Practice Guide].	Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Jiménez-Alonso J, Khamashta MA; Comité de Consenso sobre el uso de belimumab, Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).	2013/Pubmed	Não é revisão sistemática
17.	Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE.	Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A, Roth DA, Zhong ZJ, Cooper S, Freimuth WW, Ginzler EM; BLISS-52 and -76 Study Groups.	2013/Pubmed	Não é revisão sistemática
18.	The rationale for BAFF inhibition in systemic lupus erythematosus.	Davidson A.	2013/Pubmed	Não é revisão sistemática
19.	[Allergo-immunology. Clinical immunology].	Chizzolini C.	2012/Pubmed	Não é revisão sistemática
20.	Current state of evidence on 'off-label' therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland-- a consensus report.	Aringer M, Burkhart H, Burmester GR, Fischer-Betz R, Fleck M, Graninger W, Hiepe F, Jacobi AM, Kötter I, Lakomek HJ, Lorenz HM, Manger B, Schett G, Schmidt RE, Schneider M, Schulze-Koops H, Smolen JS, Specker C, Stoll T, Strangfeld A, Tony HP, Villiger PM, Voll R, Witte T, Dörner T.	2012/Pubmed	Não é revisão sistemática
21.	Ending the 50-year drought of FDA drug approval for SLE.	Merrill JT.	2011/Pubmed	Não é revisão sistemática
22.	Measuring outcomes in systemic lupus erythematosus clinical trials.	Strand V, Chu AD	2011/Pubmed	Não é revisão sistemática
23.	<b>Belimumab</b> , a BlyS-specific inhibitor for the treatment of systemic lupus erythematosus.	Wiglesworth AK, Ennis KM, Kockler DR	2010/Pubmed	Não é revisão sistemática
24.	New developments in the treatment of systemic lupus erythematosus.	Tullus K	2012/Pubmed	Não é revisão sistemática

<b>25.</b>	Belimumab: a BlyS-specific inhibitor for systemic lupus erythematosus.	Wiglesworth AK, Ennis KM, Kockler DR	2010/Pubmed	Não é revisão sistemática
<b>26.</b>	Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index.	Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, Chatham WW, Strand V, Weinstein A, Chevrier MR, Zhong ZJ, Freimuth WW.	2009/Pubmed	Não é revisão sistemática
<b>27.</b>	Optimal management of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review.	Yuen HK, Cunningham MA	2014/Pubmed	Não é revisão sistemática
<b>28.</b>	Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: Systematic review and meta-analysis	Borba H.H.L. Wiens A. De Souza T.T. Correr C.J. Pontarolo R.	2014/EMBASE	Não é revisão sistemática
<b>29.</b>	Efficacy and safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus	Borba H.H.L. Wiens A. Correr C.J. Pontarolo R	2013/EMBASE	Não é revisão sistemática
<b>30.</b>	Systematic literature review and meta-analysis of B-cell therapies in systemic lupus erythematosus	Denno M.S. Dandappanavar A.S. Raju A.D. Clark R.S. Campbell C.M. Regan T.S. Jackson J.H. Skodny P.F.	2013/EMBASE	Não é revisão sistemática

**ANEXO 5. Qualidade da evidência de revisões sistemáticas, por meio da escala AMSTAR - A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS.**

<b>Questão</b>	<b>Kandala et al. (2013)</b>	<b>Borba et al. (2013)</b>
1. Foi fornecido um projeto <i>a priori</i> ?	Sim	Sim
2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	Sim	Sim
3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	Sim	Sim
4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizada como um critério de inclusão?	Sim	Não
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	Não	Sim
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	Sim	Sim
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	Sim	Sim
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	Sim	Sim
9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	Sim	Sim
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	Sim	Sim
11. O conflito de interesses foi informado?	Não	Não
<b>TOTAL</b>	<b>9/11</b>	<b>9/11</b>

## ANEXO 6. Principais resultados dos estudos selecionados.

Estudos	Tipo de estudo	População	Desfechos	Resultados	Limitações
<b>Kandala et al. (2013)</b>	<p>Revisão Sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Avaliou o tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico comparando o belimumabe e o placebo, ou suporte mais adequado aos cuidados, ambos no tratamento padrão.</p> <p>Buscou estudos publicados em inglês, não houve limite de data, ou seja, até 2013.</p>	Adultos sendo que 90% eram mulheres.	Diminuição da atividade da doença foi medida a partir das escalas: SRI, BILAG, PGA e Redução da escala SELENA-SLEDAI $\geq$ 4 pontos.	<p>3 ensaios (L02 com 449 paciente e média de idade de 42 anos, BLISS-52 com 865 pacientes e média de idade de 36 anos e BLISS-76 com 819 pacientes e média de idade de 40 anos) foram analisados, perfazendo um total de 2.133 adultos.</p> <p>As dosagens nos ECCR do belimumabe foram de 1mg, 4mg ou 10 mg para o estudo L02 e 1mg ou 10mg no BLISS 52 e 76, mas nesta Revisão Sistemática o foco foi o resultado de eficácia para 10mg o qual foi licenciado nos EUA e Europa.</p> <p>Considerou-se neste estudo os eventos adversos das dosagens de 1mg e 4mg que não foram licenciadas.</p> <p>MELHORA NOS SINTOMAS: Verificou-se melhora do lúpus eritematoso sistêmico em relação à linha de base em todos os estudos para o período de 52 semanas.</p> <p>DIMINUIÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA: Através da meta-análise os estudos BLISS 52 (OR 1.63, 95% CI 1.27 para 2.09) e BLISS 76 (OR 1.31, 95% CI 0.919 para 1.855), observou-se superioridade do belimumabe no tratamento de 52 semanas em relação ao tratamento de 76 semanas.</p> <p>EVENTOS ADVERSOS: os estudos mostraram que o belimumabe não ocasionou efeitos adversos</p>	<p>Com relação à qualidade dos ensaios analisados é possível haver problemas no L02, pois este estudo recrutou pacientes que não eram necessariamente portadores de anticorpo antinuclear ou anti-dsDNA no início do estudo. L02 não conseguiu demonstrar a eficácia clínica para o seu fim em pontos principais.</p> <p>Já nos estudos BLISS 52 e 76 faz-se uma advertência ao fato de os dois estudos terem sido realizados em populações distintas, embora o teste de heterogeneidade tenha demonstrado resultado negativo.</p> <p>A situação socioeconômica dos pacientes não foi relatada nos estudos, mas</p>

				<p>significativos em relação ao placebo, porém sua segurança e eficácia em longo prazo é pouco clara.</p> <p>ADESÃO AO TRATAMENTO:          Mostrou-se tolerável ao belimumabe de 1mg/kg e 10mg/kg.</p>	<p>mencionam que este fato pode interferir no tratamento.</p>
<p><b>Borba et al. (2013)</b></p>	<p>Revisão Sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Avaliou o tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico comparando o belimumabe e o placebo, ambos no tratamento padrão.</p> <p>Buscou estudos publicados em inglês, alemão, português, espanhol. A data limite para busca de dados foi setembro de 2013.</p>	<p>Adultos</p>	<p>Diminuição da atividade da doença foi medida a partir das escalas: SLE Responder Index (SRI), BILAG, PGA e Redução da escala SELENA-SLEDAI <math>\geq</math> 4 pontos.</p>	<p>13 ensaios foram analisados, sendo que o tamanho das amostras variou de 3 a 290, sendo a maioria deles estudos multicêntricos.</p> <p>A duração do seguimento variou de 52 a 76 semanas.</p> <p>As dosagens de belimumabe estudadas foram 1mg/kg e 10mg/kg.</p> <p>No tratamento de 52 semanas de belimumabe 1mg/kg ou 10mg/kg observou-se redução <math>\geq</math> a 4 pontos na contagem SELENA-SLEDAI, normalização do baixo C3 (<math>&lt;</math> 90mg/dl), mudança do anti-dsDNA positivo para negativo e nenhum novo BILAG 1A ou 2B exacerbação.</p> <p>MELHORA NOS SINTOMAS:          Verificou-se melhora do lúpus eritematoso sistêmico em relação à linha de base em todos os estudos para o período de 52 semanas.</p> <p>DIMINUIÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA:          Na maioria dos estudos houve relato de superioridade do belimumabe no tratamento de 52 semanas, já o tratamento de 76 semanas não mostrou efeito significativo. Os índices SELENA-</p>	<p>Os autores recomendam mais estudos para o medicamento, pois até o momento foram feitos poucos ECCR.</p> <p>Os estudos foram realizados em populações distintas.</p> <p>As situações socioeconômicas dos pacientes não foram relatadas nos estudos.</p>

				<p>SLEDAI, BILAG, PGA e Responder Index (SRI) avaliaram a diminuição da atividade da doença.</p> <p>EVENTOS ADVERSOS: os estudos mostraram que o belimumabe não ocasionou efeitos adversos significativos em relação ao placebo, porém sua segurança e eficácia em longo prazo é pouco clara.</p> <p>ADESÃO AO TRATAMENTO: mostrou-se tolerável ao belimumabe de 1mg/kg e 10mg/kg.</p>	
--	--	--	--	--	--

## Anexo 7. Cálculo do GRADE para alguns desfechos sobre eficácia e segurança do belimumabe.

Avaliação de qualidade <sup>viii</sup>							Resumo dos achados						Importância
							Número de pacientes		Efeito			Qualidade (GRADE)	
Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	belimumabe	Controle	Relativo (IC95%)	Absoluto	Heterogeneidade entre os estudos?		
<b>SRI (52 semanas)</b>													
1	Meta-análise de 2 ECR	Não	Não	Não	Não	Não foram analisados vies de publicação e potenciais conflitos de interesse.	285/563	217/562	RR = 1,31 (IC95%: 1,15 – 1,49)	NNT = 9 (IC95%: 6 - 16)	Não (I <sup>2</sup> =0%; p=0,87)	AAAA ALTO	Crítica
<b>SELENA – SLEDAI redução &gt; 4 pontos (52 semanas)</b>													
1	Meta-análise de 2 ECR	Não	Não	Não	Não	Não foram analisados vies de publicação e potenciais conflitos de interesse.	296/563	229/562	RR = 1,29 (IC95%: 1,13 – 1,46)	NNT = 9 (IC95%: 6 - 17)	Não (I <sup>2</sup> =0%; p=0,76)	AAAA ALTO	Importante

<sup>viii</sup> Todos os desfechos foram obtidos da revisão sistemática de Borba et al. Todos os desfechos referem-se à dosagem de 10 mg/kg no esquema de 52 semanas de tratamento.

### Anexo 7. Cálculo do GRADE para alguns desfechos sobre eficácia e segurança do belimumabe (continuação).

Avaliação de qualidade							Resumo dos achados						Importância
							Número de pacientes		Efeito			Qualidade (GRADE)	
Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	belimumabe	Controle	Relativo (IC95%)	Absoluto	Heterogeneidade entre os estudos?		
<b>NENHUM NOVO BILAG (52 semanas)</b>													
1	Meta-análise de 2 ECR	Não	Não	Não	Sim	Não foram analisados vies de publicação e potenciais conflitos de interesse.	425/563	390/562	RR = 1,09 (IC95% 1,02 – 1,17)	NNT = 17 (IC95%: 9 a 113)	Não (I <sup>2</sup> =0%; p=0,5)	AAAO MODERADO	Importante
<b>ANTI - dsDNA POSITIVO PARA NEGATIVO (52 semanas)</b>													
1	Meta-análise de 3 ECR	Não	Sim <sup>ix</sup>	Não	Sim <sup>x</sup>	Não foram analisados vies de publicação e potenciais conflitos de interesse.	99/791	23/547	RR = 2,71 (IC95%: 1,72 – 4,29)	NNT = 13 (IC95%: 9 a 18)	Não (I <sup>2</sup> =0%; p=0,45)	A0A0 BAIXO	Pouco Importante

<sup>ix</sup> Diferenças elevadas nos valores de risco relativo dos 3 ECR analisados.

<sup>x</sup> O IC95% do efeito absoluto (NNT) foi muito amplo.



**Anexo 7. Cálculo do GRADE para alguns desfechos sobre eficácia e segurança do belimumabe (continuação).**

Avaliação de qualidade							Resumo dos achados						Importância
							Número de pacientes		Efeito			Qualidade (GRADE)	
Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	belimumabe	Controle	Relativo (IC95%)	Absoluto	Heterogeneidade entre os estudos?		
EVENTOS ADVERSOS GRAVES (52 semanas)													
1	Meta-análise de 3 ECR	Não	Não	Não	Não	Não foram analisados vies de publicação e potenciais conflitos de interesse.	87/563	86/562	RR = 1,01 (IC95%: 0,77 – 1,33)	NNT = 665	Não (I <sup>2</sup> =0%; p=0,77)	AAAA ALTO	Crítico