Parecer nº 38/SES/SUBASS-NATS/2025

PROCESSO Nº 1500.01.0125326/2025-77

PARECER TÉCNICO DE RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO/ALTERAÇÃO/EXCLUSÃO DE MEDICAMENTOS

1 OBJETIVO

Este Parecer Técnico-Científico tem como objetivo avaliar a solicitação de incorporação do medicamento belimumabe no tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão.

2 DEMANDANTE

Sociedade Mineira de Reumatologia.

3 TECNOLOGIA

Denominação Genérica	Concentração	Laboratório	Marca Comercial	Apresentação
Belimumabe	a) 120 mg ou 400 mg de belimumabe (80 mg/mL após a reconstituição) b) 200mg	Glaxosmithkline Brasil Ltda	Benlysta ®	a) Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa. b) Seringa-preenchida para uso subcutâneo

4 INDICAÇÃO

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão.

5 SOBRE A DOENÇA

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune de caráter multissistêmico, caracterizada pela produção exacerbada de autoanticorpos e pela formação e deposição de imunocomplexos. Esses processos desencadeiam respostas inflamatórias em múltiplos órgãos e tecidos, culminando em lesões estruturais e comprometimento funcional de diferentes sistemas orgânicos 1.

O envolvimento renal no LES ocorre clinicamente em cerca de 60% dos pacientes e pode determinar alterações tubulares, intersticiais, vasculares e glomerulares. No entanto, é o envolvimento desse último compartimento que determina a maior parte dos sinais e sintomas de nefrite lúpica (NL) 2.

Um estudo multicêntrico, envolvendo diferentes países, analisou 42.603 biópsias renais com diagnóstico de glomerulopatia e identificou expressivo predomínio de NL nas amostras provenientes da América Latina. Nesse grupo, a NL correspondeu a 38,1% das 2.561 biópsias avaliadas, percentual consideravelmente superior ao observado em coortes da Europa e dos Estados Unidos. Ainda no mesmo trabalho, ao se comparar indivíduos latino-americanos residentes na América do Norte com aqueles oriundos da própria América Latina, verificou-se frequência significativamente menor de NL entre os primeiros, achado que sugere possível influência de fatores ambientais e de estilo de vida, além de potenciais diferenças nos critérios adotados para a indicação da biópsia renal 3.

No Brasil, a NL tem sido relatada como a primeira causa de glomerulopatia secundária e a segunda causa de doença renal na população jovem. Apesar dessa estatística que mostra a importância que essa doença ocupa, os estudos epidemiológicos caracterizando essa complicação do LES na população brasileira são escassos. À medida que os problemas de saúde ganham relevância com relação à frequência e gravidade, mais esforços devem ser feitos para identificação precoce e tratamento 4.

No âmbito de Minas Gerais, um estudo buscou analisar a distribuição e frequência de doenças glomerulares de pacientes biopsiados entre 1992 e 2016 em centros que compõem a Amicen (Associação Mineira dos Centros de Nefrologia). Foram obtidos 582 relatórios de biópsia. A idade mediana foi de 38 anos (1 a 85). A principal indicação foi síndrome nefrótica (36,9%), seguida de associação hematúria-proteinúria (16,2%). As doenças glomerulares primárias revelaram-se as mais frequentes (75,3%), seguidas de doenças secundárias (24,7%). Entre as doenças glomerulares primárias, a Glomeruloesclerose segmentar e focal (FSGS) foi encontrada em maior frequência (28,8%), enquanto nas doenças secundárias, o LES foi o mais prevalente (42,4%) 5.

Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (Cid-10):

M 32.1 - Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas;

M 32.8 - Outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico);

N 08.5 - Transtornos glomerulares em doenças sistêmicas do tecido conjuntivo.

6 METODOLOGIA

6.1 Pergunta de pesquisa

Belimumabe + terapia padrão é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos (≥18 anos) com nefrite lúpica ativa e que estejam em uso de terapia padrão?	
P (População)	Pacientes adultos (≥18 anos) com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de terapia padrão.
I (Intervenção)	Belimumabe + terapia padrão

C (Comparador)	Terapia padrão. Como tratamento padrão, a partir de análise da literatura, considerou-se o seguinte: 1) Terapia de indução: corticosteroides em dose alta + micofenolato de mofetila (ou + micofenolato de mofetila + tacrolimo ou ciclosporina) OU corticosteroide em dose alta + ciclofosfamida 2) Terapia de manutenção: corticosteroide em doses decrescentes + micofenolato de mofetila (ou + micofenolato de mofetila + tacrolimo ou ciclosporina) OU corticosteroide em doses decrescentes + azatioprina (em caso de indução com ciclofosfamida)
O (Desfechos)	Primários: Dose de corticosteroides e/ou imunossupressores, indicação de terapia renal substitutiva, tempo até o primeiro "flare" (piora da taxa de filtração glomerular e/ou proteinúria), qualidade de vida e eventos adversos grau III ou mais. Secundários: Creatinina urinária, anti-DNA e desfechos compostos (Eficácia Primária da Resposta Renal - PERR, Resposta Renal Completa - CRR).
S (Study design)	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que incluam estudos randomizados, ECRs de fase III. Para desfechos de segurança, estudos de fase IV e estudos observacionais comparativos.

6.2 Critérios de elegibilidade

Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que incluam estudos randomizados, Ensaios Clínicos Randomizados de fase III. Para desfechos de segurança, estudos de fase IV e estudos observacionais comparativos.

6.3 Fontes de informações e estratégias de busca

As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas: PUBMED, EMBASE, SciELO-LILACS, Cochrane Library e Virtual Health Library (BVS - Biblioteca Virtual em Saúde).

Os termos de busca foram selecionados a partir de Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para cada elemento do PICOS. Os termos principais e seus sinônimos foram combinados entre si pelos operadores booleanos OR e AND.

Estratégias de Busca	
PubMed (MeSH + texto livre)	("Lupus Nephritis"[MeSH Terms] OR "lupus nephritis"[Title/Abstract]) AND ("Belimumab"[Supplementary Concept] OR belimumab[Title/Abstract]) AND ("Drug Therapy"[MeSH Terms] OR "drug therapy"[Title/Abstract] OR treatment[Title/Abstract]) AND ("Clinical Trial"[Publication Type] OR "clinical trial"[Title/Abstract])
EMBASE	('lupus nephritis'/exp OR 'lupus nephritis':ti,ab) AND ('belimumab':ti,ab) AND ('drug therapy'/exp OR 'drug therapy':ti,ab OR treatment:ti,ab) AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical trial':ti,ab)
SciELO-LILACS	("lupus nephritis" OR "nefrite lúpica") AND (belimumab OR belimumabe) AND ("drug therapy" OR tratamento OR terapêutica) AND ("clinical trial" OR "ensaio clínico")
Cochrane Library	("lupus nephritis" OR "nefrite lúpica") AND (belimumab) AND ("drug therapy" OR treatment) AND [ti,ab,kw] "clinical trial"
Virtual Health Library (BVS)	("nefrite lúpica" OR "lupus nephritis") AND (belimumab OR belimumabe) AND ("tratamento" OR "terapêutica" OR "drug therapy") AND ("ensaio clínico" OR "clinical trial")

6.4 Seleção de estudos

A seleção de estudos foi baseada nos critérios de elegibilidade preestabelecidos, a saber: Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que incluam estudos randomizados, Ensaios Clínicos Randomizados de fase III. Para desfechos de segurança, estudos de fase IV e estudos observacionais comparativos.

6.5 Extração de dados

Foram coletados dados referentes à data de publicação, tipo de delineamento, local de realização do estudo e número de participantes em estudos primários ou de publicações em revisões secundárias. Características da população, incluindo condição de saúde, idade, comorbidades e proporção de homens e mulheres também foram consideradas. Quanto às intervenções avaliadas e aos comparadores, foram analisadas informações sobre dosagem, frequência, duração e via de administração. Foram igualmente considerados os desfechos primários e secundários, abrangendo eficácia e segurança, bem como os resultados correspondentes, identificando-se as métricas de cada desfecho e as medidas de efeito, variabilidade e dispersão. Adicionalmente, considerou-se as fontes de financiamento e potenciais conflitos de interesse.

6.6 Avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica

Foram examinados a amostragem e randomização, verificando se a alocação aleatória e o cegamento foram adequados e se a seleção dos participantes foi justificada; a consistência dos desfechos, avaliando se estes foram claramente definidos, replicáveis e mantidos de forma uniforme ao longo do estudo; a precisão das estimativas, observando o tamanho da amostra, a variabilidade dos desfechos e a confiabilidade das medidas de efeito e a aplicabilidade dos resultados, considerando a possibilidade de generalização para a população-alvo diante de diferenças geográficas, demográficas ou clínicas. Com base nesses aspectos, a qualidade geral da evidência foi integrada e categorizada segundo o sistema GRADE como baixa, moderada ou alta, refletindo a confiança nos resultados e a probabilidade de que novas evidências possam alterá-los.

6.7 Avaliação do risco de viés os estudos incluídos

O BLISS-LN (fase III) é um ensaio de alta qualidade metodológica, com risco de viés baixo a moderado, sendo a principal limitação relacionada a perdas, uso de terapia de resgate e possível influência de financiamento industrial. No geral, os resultados são robustos e confiáveis, especialmente para os desfechos primários e para decisões clínicas sobre uso de belimumabe em nefrite lúpica ativa.

Em relação ao BLISS-LN (fase IV), por se tratar de um estudo de extensão aberto onde todos os participantes elegíveis do ensaio original foram convidados, com base na conclusão da fase duplo-cego, não há randomização nova ou alocação oculta, há possibilidade de seleção de pacientes tolerantes e com bom desempenho no ensaio duplo-cego, além disso, as análises são descritas de forma exploratória, sem comparações controladas, e alguns critérios de resposta foram modificados ou relaxados, havendo risco de promoção de resultados favoráveis e omissão de dados desfavoráveis. Ademais, a participação da GSK (fabricante de belimumabe) dentre os autores e

executores pode influenciar interpretação ou apresentação de dados, conferindo risco de viés global moderado a alto para as conclusões de eficácia e segurança além do que já foi estabelecido no ensaio duplo-cego.

As análises post-hoc de Anders et al. (2023) e Yu et al. (2023) fornecem insights exploratórios interessantes sobre os subgrupos, mas podem apresentar riscos de seleção, pois os subgrupos analisados podem não ser representativos da população geral do estudo, limitando a generalização dos resultados para toda a população de pacientes com nefrite lúpica. Ademais, fatores como comorbidades, uso concomitante de medicamentos e características demográficas podem influenciar os resultados, dificultando a determinação de uma relação causal clara entre o tratamento e os desfechos observados, portanto, seus resultados devem ser interpretados como hipóteses geradoras, não como evidências confirmatórias.

O estudo EMBRACE de Ginzler et al. (2022) apresenta baixo risco de viés, contudo, permanecem as limitações relacionadas a generalização limitada à população negra africana, possível influência de terapias concomitantes e pequenas perdas ao seguimento, além de potencial conflito de interesse com a indústria farmacêutica, tendo em vista o financiamento por parte de Janssen, GlaxoSmithKline, Aurinia, Genentech, ChemoCentryx, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca e Pfizer.

6.8 Avaliação da qualidade da evidência

Estudo	Desenho	Risco de Viés	Consistência	Precisão	Aplicabilidade	Qualid GRAD
Furrie et al., NEJM 2020 (BLISS-LN)	RCT fase III duplo-cego, 104 semanas	Baixo: Randomização adequada, cegamento, alta adesão	Alta: efeitos replicáveis nos desfechos primários e secundários	Alta: tamanho amostral adequado, ICs estreitos	Alta: população com nefrite lúpica ativa, tratamento padrão + belimumabe	Alta
Furrie et al., CJASN 2022 (Open-label extension)	Extensão aberta	Alto: sem cegamento, seleção de pacientes com bom desempenho na fase inicial	Moderado: desfechos consistentes com estudo principal, mas exploratórios	Moderada: menor tamanho, sem comparador	Moderada: inclui apenas pacientes da fase inicial que completaram o estudo	Baixa a modera
Anders et al., NDT 2023 (pós-hoc BLISS-LN)	Análise pós-hoc de subgrupos	Moderado: derivado de RCT, mas não pré-especificado	Moderada a baixa: ICs amplos em subgrupos	Moderada a baixa: ICs amplos em subgrupos	Moderada: relevante para populações específicas	Baixa a Moder
Yu et al., AJKD 2023 (subgrupo leste-asiático)	Análise de subgrupos pré-especificada	Moderado: deriva de RCT, mas imitada a região	Moderada: replicável na população East-Asian	Moderada: tamanho de subgrupo menor	Alta para East-Asian, baixa para global	Moder
Ginzler et al., Arthritis & Rheumatology 2022 (fase III/IV, pacientes negors africanos)	RCT fase III/IV, 52 semana	Baixo a moderado: randomizado, algumas limitações de cegamento e tamanho	Moderada: consistente com BLISS-LN, mas com população específica	Moderada: ICs mais largos devido ao tamanho	Alta para pacientes de ascendência negra africana	Moder

7 RESULTADOS

7.1 Estudos selecionados

As evidências clínicas sobre a eficácia e a segurança de belimumabe para o tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão quando comparado ao placebo em associação à terapia padrão foram provenientes de dois Estudos Clínicos Randomizados multicêntricos e outros três estudos observacionais post-hoc de subgrupo pré-especificado do BLISS-LN.

7.2 Descrição dos estudos incluídos

BLISS-LN (fase III), selecionado para evidenciar eficácia, demonstra que o acréscimo de belimumabe à terapia padrão em adultos com nefrite lúpica ativa leva a uma melhora na resposta renal primária e completa em 2 anos, e reduz significativamente o risco de eventos renais ou morte. O benefício parece mais marcado quando a terapia padrão envolvia micofenolato. O perfil de segurança foi compatível com o já conhecido do belimumabe, sem novas preocupações emergentes nesse estudo.

BLISS-LN (fase IV) apresenta resultados de uma fase de extensão aberta de 28 semanas do estudo BLISS-LN (fase III), cujos objetivos eram avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia do belimumabe em combinação com terapia padrão em pacientes com nefrite lúpica que concluíram o tratamento na fase duplo-cega de 104 semanas do BLISS-LN, e avaliar se as respostas alcançadas na fase duplo-cega foram mantidas pela fase aberta adicional de 6 meses.

Para Yu et al. (2023) os perfis de segurança e eficácia se mostraram consistentes com a população geral do BLISS-LN, apoiando os benefícios do tratamento com belimumabe no subgrupo do Leste Asiático com LN, ao passo que, para Anders et al. (2023) os dados sugerem benefícios consistentes do belimumabe nos resultados renais para pacientes recém-diagnosticados e em recidiva, independentemente dos pulsos de glicocorticoide (GC) na indução.

O estudo de fase III/IV, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 52 semanas, conduzido em 88 centros no Brasil, Colômbia, França, África do Sul, Reino Unido e EUA, denominado EMBRACE, desenvolvido por Ginzler et al. (2022), demonstra que belimumabe associado à terapia padrão foi geralmente bem tolerado, nenhum novo sinal de segurança foi observado, e os achados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do belimumabe. Ressalta-se que este é o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado por placebo em LES com foco em pacientes autodeclarados de raça negra. A resposta ao tratamento com belimumabe 10 mg/kg IV mais terapia padrão não alcançou superioridade estatística em relação ao placebo mais terapia padrão quando avaliada com base no desfecho primário da fase duplo-cega.

7.3 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

O estudo BLISS-LN, ensaio principal de fase III, parece ser a melhor evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do belimumabe para tratamento da nefrite lúpica. Neste estudo envolvendo pacientes com nefrite lúpica ativa, mais pacientes que receberam belimumabe associado à terapia padrão apresentaram resposta renal primária eficaz do que aqueles que receberam apenas terapia padrão. Embora o resultado primário (PERR) tenha sido alcançado com significância estatística (P = 0,03), o intervalo de confiança inferior é exatamente 1,0, o que indica que o resultado está bem no limiar de eficácia; ou seja, benefício modesto, mas clinicamente importante. Necessário considerar que o estudo foi financiado por GlaxoSmithKline (GSK) e que alguns autores têm vínculos com a indústria farmacêutica 6.

A extensão aberta de 28 semanas do BLISS-LN, caracterizando sua fase IV, avaliou a segurança e a eficácia do belimumabe submetendo pacientes elegíveis que concluíram o BLISS-LN ao belimumabe intravenoso mensal 10 mg/kg mais terapia padrão. Nesta análise, as proporções de pacientes que atingiram resposta renal de eficácia primária aumentaram da linha de base aberta para a semana 28 aberta em ambos os grupos: de 60% para 67% no grupo placebo-belimumabe e de 70% para 75% no grupo belimumabe-belimumabe. As proporções de pacientes com resposta renal completa também aumentaram: de 36% na linha de base aberta para 48% na semana 28 aberta no grupo placebo-belimumabe e de 48% para 62% no grupo belimumabe-belimumabe. As avaliações de segurança incluíram o monitoramento de eventos adversos (EAs), EAs graves, EAs de interesse especial (malignidades, reações sistêmicas pós-infusão, infecções oportunistas, sepse e depressão/suicídio/autolesão), mortes e imunogenicidade, neste aspecto, nenhum novo sinal de segurança importante foi identificado 7.

Análises post-hoc de subgrupos do mesmo estudo BLISS-LN conduzidas por Anders et al. (2023) sugerem benefícios consistentes do belimumabe nos resultados renais de pacientes recém-diagnosticados e em recidiva. Uma proporção maior de pacientes atingiu uma PERR com belimumabe versus placebo nos subgrupos recém-diagnosticados e recidivados. A probabilidade de evento renal ou morte, ou exacerbação do LN, foi menor com belimumabe em comparação ao placebo em ambos os subgrupos. O belimumabe foi associado a melhores resultados renais em comparação ao placebo, com ou sem pulsos de glicocorticoide (GC) na indução 8.

Ainda sob o viés de observações post-hoc o estudo de Yu et al. (2023) evidencia que o grupo belimumabe associado ao tratamento padrão (65,8%) apresentou maior proporção de pacientes que atingiram o desfecho PERR em comparação com pacientes tratados com placebo associado ao tratamento padrão (32,4%), com significância estatística. A proporção de pacientes com evento relacionado aos rins foi menor para o grupo belimumabe em todas as classes histológicas. Os pacientes em uso de belimumabe apresentaram menor risco (78%) de desenvolver uma primeira crise grave a qualquer momento quando comparado com o grupo controle ((HR, 0,22 [IC 95%, 0,08-0,58]), com significância estatística. Quanto ao desfecho CRR, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos 9.

Na fase duplo-cega do estudo EMBRACE de Ginzler et al. (2022) a proporção de pacientes que apresentaram pelo menos 1 evento adverso foi semelhante entre os grupos de tratamento (83,7% no grupo belimumabe; 87,3% no grupo placebo). Na fase de extensão aberta, a proporção de pacientes que apresentaram pelo menos 1 evento adverso foi de 62,8% e 66,7% nos grupos belimumabe contínuo e placebo-belimumabe, respectivamente 10.

8 TRATAMENTO

8.1 Tratamento atualmente recomendado

Ensaios clínicos randomizados de melhor qualidade relacionados à NL incluíram pacientes com diagnóstico e classificação histopatológica confirmados por biópsia renal. Essa abordagem evita tratamentos agressivos em casos leves e intervenções ineficazes em alterações crônicas irreversíveis. Nas formas proliferativas (classes III e IV, isoladas ou associadas à classe V), o tratamento deve ser imediato e intensivo, visando Remissão Completa (RC) em até seis meses, período da fase de indução 11.

O tratamento da NL no SUS segue o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do LES (2022), que estabelece a terapia de indução com corticoides em altas doses associados a imunossupressores como ciclofosfamida ou micofenolato de mofetila (MMF), seguida de uma fase de manutenção com regime imunossupressor mais leve, como doses mais baixas de MMF ou azatioprina, e doses baixas de corticoide oral. A escolha da terapia de indução e manutenção depende da gravidade e atividade da doença 12.

8.2 Histórico de desenvolvimento

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 13.

Em 2012, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro do belimumabe como adjuvante em pacientes adultos com lúpus e falta de resposta ao tratamento padrão (anti-inflamatórios não esteroides glicocorticoides, antimaláricos e imunossupressores).

O produto Belimumabe teve ampliação de uso aprovada em 2020 como terapia adjuvante em pacientes a partir de 5 anos de idade com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex: anti-DNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossupressores 14.

Publicada em 2021 a indicação de Belimumabe para pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão. A nova indicação terapêutica de Benlysta para o tratamento da nefrite lúpica foi embasada nos resultados do estudo BEL114054 e teve sua análise priorizada conforme os termos do art. 4º, Inciso I, da RDC nº 204/2017 15.

Em 2024 foi incorporado ao rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Essa inclusão representa um avanço significativo no controle e tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, uma condição autoimune desafiadora e complexa 16.

8.3 Tecnologias comparadoras

No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, o tratamento do LES conta com diferentes classes de medicamentos. Os antimaláricos, como a hidroxicloroquina ou a cloroquina, são recomendados para o controle geral da doença e podem ser empregados isoladamente em formas leves. Os corticoides, por sua vez, são amplamente utilizados em distintas dosagens, incluindo altas doses durante a fase de indução da nefrite lúpica grave. Entre os imunossupressores, destacam-se o MMF e o micofenolato de sódio, padronizados no SUS como opções eficazes tanto para indução quanto para manutenção do tratamento da nefrite lúpica grave. A ciclofosfamida também é utilizada na fase de indução, especialmente em casos graves ou resistentes ao uso de corticoides, podendo ser administrada por via oral ou intravenosa. Já a azatioprina configura-se como uma alternativa para a terapia de manutenção, contribuindo para o controle prolongado da doença.

8.4 Avaliação da tecnologia demandante

Belimumabe é um medicamento imunossupressor utilizado no tratamento do LES. Pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores de células B. Sua substância ativa, o belimumabe, é um anticorpo monoclonal, que age inibindo seletivamente a ativação dos linfócitos B, células do sistema imunológico envolvidas nas reações autoimunes.

O belimumabe age inibindo uma proteína chamada BLyS. Esta proteína está relacionada à sobrevivência e ativação dos linfócitos B. Em indivíduos com LES, os linfócitos B estão hiperativos, levando a uma produção excessiva de anticorpos que atacam os próprios tecidos do corpo.

O belimumabe, presente no Belimumabe, age de maneira seletiva, visando a proteína BLyS. Ao se ligar com a BLyS, impede a ativação dos linfócitos B, reduzindo assim a resposta autoimune.

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

Precauções: Dados disponíveis não suportam a segurança e eficácia de belimumabe coadministrado com rituximabe em pacientes com LES. A segurança e eficácia de belimumabe em combinação com outras terapias biológicas, inclusive as direcionadas para células B não foi estabelecida. Portanto, não se recomenda o uso de Belimumabe em combinação com outra terapia biológica.

Riscos associados: Assim como outros agentes imunomoduladores, o mecanismo de ação de belimumabe pode aumentar o risco para o desenvolvimento de infecções. Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), inclusive fatais, e que resultaram em déficits neurológicos têm sido relatados em pacientes com LES que receberam farmacoterapia imunossupressora, incluindo belimumabe. Assim como outros agentes imunomoduladores, o mecanismo de ação do belimumabe pode aumentar o risco potencial para o desenvolvimento de neoplasias. Não se deve administrar vacinas com vírus vivos por 30 dias antes ou concomitantemente à belimumabe porque a segurança clínica não foi estabelecida. Houve mais relatos de óbitos com Belimumabe do que com placebo durante o período controlado dos estudos clínicos. Em estudos clínicos, as taxas de resposta do desfecho primário foram inferiores nos indivíduos negros do grupo Belimumabe em relação aos do grupo placebo. Belimumabe deve ser utilizado com cuidado em pacientes da raça negra. Em estudos clínicos controlados, os distúrbios psiquiátricos (depressão, comportamento e intenção suicida) foram reportados com maior frequência em pacientes tratados com Belimumabe, incluindo um suicídio em um paciente que estava recebendo 10 mg/Kg e um suicídio em um paciente que estava recebendo 1 mg/Kg. Houve relatos de depressão grave em 0,4% (6/1.458) nos pacientes que recebiam Belimumabe e em 0,1% (1/675) nos pacientes que recebiam placebo. Não se realizaram estudos para investigar o efeito de belimumabe sobre a capacidade de dirigir ou de operar máquinas. Não há previsão de efeitos prejudiciais sobre essas atividades considerando-se a farmacologia do belimumabe. Não existem dados sobre os efeitos de belimumabe na fertilidade humana. A segurança do belimumabe para uso durante a lactação ainda não foi estabelecida. Não há dados referentes à excreção de belimumabe no leite humano nem à absorção sistêmica desse

fármaco após a ingestão. Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico. Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Eventos adversos: A administração de belimumabe pode resultar em reações à infusão e hipersensibilidade, que podem ser graves e fatais. No caso de reação grave, deve-se interromper a administração de belimumabe e administrar tratamento apropriado. Os pacientes com histórico de alergias a múltiplos medicamentos ou de hipersensibilidade significativa podem ter risco aumentado de reações. A pré-medicação com um anti-histamínico oral, com ou sem antipirético, pode ser administrada antes da infusão de Belimumabe. Não há evidências suficientes para determinar se a pré-medicação diminui a frequência e gravidade de reações à infusão. Em estudos clínicos, reações graves de hipersensibilidade ou à infusão afetaram menos de 1% dos pacientes e abrangeram reação anafilática, bradicardia, hipotensão, angioedema e dispneia. As reações à infusão ocorreram com mais frequência nos primeiros dois dias e tenderam a diminuir com o tratamento subsequente. Tem sido observado o atraso no início das reações de hipersensibilidade aguda. Assim, os pacientes devem ser monitorados durante e por um período de tempo apropriado após a administração de Belimumabe. Os pacientes tratados com Belimumabe devem estar cientes do risco potencial, dos sinais e sintomas e da importância de procurar atendimento médico imediatamente. Também foram observadas reações do tipo tardias, reações de hipersensibilidade não agudas, incluindo rash, erupções cutâneas, náusea, fadiga, mialgia, dor de cabeça e edema facial.

8.5 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação à terapia disponibilizada pelo SUS

Vantagens do Belimumabe (em relação ao tratamento padrão):

Maior Eficácia na Resposta Renal: Estudos, como o BLISS-LN, indicam que a terapia combinada de belimumabe com o tratamento imunossupressor padrão pode ser mais eficaz em alcançar a remissão clínica da nefrite lúpica, especialmente a resposta renal completa, em comparação com o tratamento padrão isolado;

Melhoria em Desfechos Renais a Longo Prazo: Pode oferecer uma proteção renal adicional, com evidências que sugerem uma redução no risco de flares (surtos) de nefrite lúpica e um menor risco de falha renal;

Mecanismo de Ação Específico: Age inibindo o BLyS (linfócito B estimulador), uma proteína que contribui para a sobrevivência das células B e a produção de autoanticorpos. Esse mecanismo direcionado pode ser benéfico em pacientes que não respondem adequadamente às terapias convencionais;

Opção para Casos Refratários: Em muitos debates sobre sua incorporação, é visto como uma alternativa importante para pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que tiveram falha terapêutica a dois ou mais imunossupressores prévios (medicamentos que compõem o tratamento padrão).

Desvantagens da utilização do Belimumabe no contexto do SUS:

Alto Custo-Efetividade: A principal barreira para a incorporação no SUS, historicamente, tem sido o alto preço do medicamento biológico. Análises de custo-efetividade muitas vezes concluem que o belimumabe é não custo-efetivo para a realidade da saúde pública brasileira, em comparação com os tratamentos já disponíveis.

Disponibilidade no SUS: Embora tenha havido debates e recomendações de órgãos como a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o Belimumabe para nefrite lúpica (como rotina e de forma ampla) pode não estar totalmente incorporado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do LES no SUS, ou sua recomendação pode ser restrita a subgrupos específicos (como casos refratários ou de alta atividade da doença). Para o lúpus eritematoso sistêmico sem nefrite lúpica, a recomendação inicial da CONITEC foi pela não incorporação.

Segurança (Eventos Adversos): Embora estudos apontem que a terapia combinada é tão segura quanto o tratamento padrão, o belimumabe, como qualquer medicamento biológico, possui um perfil de segurança que inclui risco de reações de hipersensibilidade e a necessidade de monitoramento contínuo.

Complexidade Logística: O tratamento envolve infusões intravenosas (ou aplicações subcutâneas), o que exige uma estrutura de centro de infusão e acompanhamento especializado, podendo ser um desafio logístico em algumas regiões do SUS.

9 INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Conforme relatório do demandante, há uma estimativa de 264 pacientes elegíveis no Estado de Minas Gerais. Considerando um paciente com peso de 70 kg e a posologia de manutenção, seriam necessárias 132 caixas por mês para tratamento de todos os pacientes com a apresentação de 120 mg (6 frascos por dose por paciente), 44 caixas por mês para tratamento de todos os pacientes com a apresentação de 400 mg, 22 caixas por mês para tratamento de todos os pacientes com a apresentação de 200 mg SC (cada caixa de belimumabe 200 mg SC contém 4 doses).

Considerando a média entre as apresentações e aplicação de Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) de 21,53% sobre o Preço de Fábrica (PF) com 18% de ICMS, conforme lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de fevereiro de 2025, o custo diário médio do tratamento seria de R$ 177,19 por paciente.

Número Estimado Pacientes (MG)	Peso Considerado	Concentração	Caixas necessárias por mês (Total MG)	Custo Médio Diário (por paciente)	Custo Médio Mensal (por paciente)	Custo Médio Anual (por paciente)
264	70 Kg	120 mg (IV)	132	R$ 177,19	R$ 5.315,70	R$ 64.674,35
		400 mg (IV)	44			
		200 mg SC	22			

10 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS INSTÂNCIAS

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): Com base nas últimas aprovações de belimumabe e voclosporina pela FDA e EMA, a diretriz fornece recomendações atualizadas e pontos de prática para o uso dessas novas terapias como agentes imunossupressores complementares no tratamento da NL 17.

European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR): Para a nefrite lúpica ativa, são recomendados glicocorticoides, micofenolato ou ciclofosfamida intravenosa em baixa dose como terapias de base, devendo-se considerar a associação com belimumabe ou inibidores da calcineurina (voclosporina ou tacrolimo) 18.

Sociedade Brasileira de Reumatologia: O II Consenso para diagnóstico e tratamento da nefrite lúpica desenvolvido em 2024 fornece dados baseados em evidências para orientar o diagnóstico e o tratamento da LN, apoiando o desenvolvimento de políticas de saúde pública e suplementar no Brasil 19.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Goiás: O PCDT de Goiás orienta o uso de belimumabe em pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão 20.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos citados, o belimumabe apresenta perfil consistente de eficácia e segurança em pacientes com nefrite lúpica, incluindo populações diversas e subgrupos específicos. Os ensaios clínicos demonstraram que a adição de belimumabe ao tratamento padrão melhora desfechos renais importantes, como a taxa de remissão completa e parcial, sugerindo um impacto positivo na preservação da função renal a longo prazo. As análises de subgrupos, incluindo pacientes de ascendência africana e populações do Leste Asiático, reforçam a aplicabilidade clínica do medicamento em diferentes contextos demográficos e raciais, mostrando que os benefícios do tratamento

não se restringem a uma população homogênea.

Além disso, a segurança do belimumabe foi consistente, sem aumento significativo de eventos adversos graves em comparação ao tratamento padrão, o que evidencia seu perfil favorável para uso prolongado. No contexto clínico, esses achados apoiam a utilização de belimumabe como terapia adjuvante confiável para pacientes com nefrite lúpica ativa, oferecendo uma opção que pode reduzir a progressão da doença renal e melhorar prognósticos, sem comprometer a tolerabilidade do tratamento.

12 RECOMENDAÇÃO

O belimumabe apresenta efetividade clínica relevante no tratamento de pacientes com nefrite lúpica ativa, demonstrando melhora significativa em desfechos renais como remissão completa e parcial, preservação da função renal e redução da progressão da doença. A segurança do medicamento é consistente, com eventos adversos graves pouco frequentes e perfil tolerável mesmo em uso prolongado, sem evidência de aumento significativo de riscos em subgrupos específicos.

A justificativa para a recomendação do uso de belimumabe fundamenta-se no conjunto de evidências científicas disponíveis, que inclui ensaios clínicos randomizados controlados, estudos de extensão aberta e análises de subgrupos. O equilíbrio entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a adoção da tecnologia: os benefícios renais são clinicamente relevantes e superam os riscos de eventos adversos, que são em grande parte manejáveis. Portanto, o belimumabe deve ser considerado uma opção terapêutica segura e eficaz como adjuvante ao tratamento padrão da nefrite lúpica, especialmente em casos moderados a graves, onde a preservação da função renal é prioritária.

Por 4 votos a favor e 1 abstenção a Comissão de Farmácia e Terapêutica recomenda a incorporação do medicamento belimumabe para tratamento de nefrite lúpica no âmbito do SUS-MG.

Quadro: Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica, conforme Resolução SES Nº 10.988, de 23 de março de 2026.

Nome	Área da SES	MASP	Membro	Situação
Williane do Nascimento Mendes	Superintendência de Assistência Farmacêutica/SUBASS	1463459-6	Titular	ausente
Ana Flavia Meneses Soares	Superintendência de Assistência Farmacêutica/SUBASS	1320238-7	Suplente	ausente
Gabriela Emediato de Souza Viana	Superintendência de Judicialização da Saúde/SUBASS	1417678-8	Titular	ausente
Isabela Maia Diniz	Superintendência de Judicialização da Saúde/SUBASS	1396410-1	Suplente	presente
Frederico Thadeu Campos	Subsecretaria de Redes de Atenção em Saúde/SUBRAS	292509-7	Titular	presente
Gabriela Camargos Fonseca	Subsecretaria de Redes de Atenção em Saúde/SUBRAS	1609104-3	Suplente	não se aplica
Eleonora Assunção Morad Arantes	Subsecretaria de Vigilância em Saúde/SUBVS	1110293-6	Titular	presente
Michelle Andrade Porto Costa	Subsecretaria de Vigilância em Saúde/SUBVS	1164300-4	Suplente	ausente
Luciana Cássia Oliveira Barbosa	Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde/SUBASS	1328488-0	Titular	presente
Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos	Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde/SUBASS	1290775-4	Suplente	não se aplica
Isaac Alcântara	Superintendência de Planejamento e Finanças/SUBGF	755283-9	Titular	presente
Wanderson Aparecido Silva Sousa	Superintendência de Planejamento e Finanças/SUBGF	1500257-9	Suplente	não se aplica

Presidente da CFT

Renan Guimarães de Oliveira

Subsecretário de Acesso a Serviços de Saúde

REFERÊNCIAS

1. JUSTIZ VAILLANT, A. A.; GOYAL, A.; VARACALLO, M. A. Systemic Lupus Erythematosus. StatPearls Publishing, Ilha do Tesouro (FL), 2025.

2. MARKOWITZ, G. S.; D'AGATI, V. D. Classification of lupus nephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens, v. 18, n. 3, p. 220-225, 2009.

3. O'SHAUGHNESSY, M. M.; HOGAN, S. L.; THOMPSON, B. D.; COPPO, R.; FOGO, A. B.; JENNETTE, J. C. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. Nephrol Dial Transplant, 2018.

4. POLITO, M. G.; DE MOURA, L. A.; KIRSZTALJN, G. M. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. Nephrol Dial Transplant, v. 25, n. 2, p. 490-496, 2010.

5. MACHADO, S. G. R.; QUADROS, T.; WATANABE, Y. J. Á.; PINTO, S. W. L. et al. Most common histopathological patterns of the Minas Gerais Association of the Centers of Nephrology. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, v. 65, n. 3, p. 441-445, 2019.

6. FURIE, R. M.; ROVIN, B. H.; HOUSSIAU, F.; MALVAR, A.; TENG, Y. K. O.; CONTRERAS, G.; …; ROTH, D. A. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 12, p. 1117-1128, 2020.

7. FURIE R, ROVIN BH, HOUSSIAU F, CONTRERAS G, TENG YKO, CURTIS P, GREEN Y, OKILY M, MADAN A, ROTH DA. Safety and Efficacy of Belimumab in Patients with Lupus Nephritis: Open-Label Extension of BLISS-LN Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Nov;17(11):1620-1630. doi: 10.2215/CJN.02520322. Epub 2022.

8. ANDERS, H. J.; FURIE, R.; MALVAR, A.; ZHAO, M. H.; HIROMURA, K.; WEINMANN-MENKE, J.; GREEN, Y.; JONES-LEONE, A.; NEGRINI, D.; LEVY, R. A.; LIGHTSTONE, L.; TANAKA, Y.; ROVIN, B. H. Effect of belimumab on kidney-related outcomes in patients with lupus nephritis: post hoc subgroup analyses of the phase 3 BLISS-LN trial. Nephrol Dial Transplant, v. 38, n. 12, p. 2733–2742, Nov. 2023.

9. YU, X.; CHEN, N.; XUE, J.; MOK, C. C.; BAE, S. C.; PENG, X.; CHEN, W.; REN, H.; LI, X.; NOPPAKUN, K.; GILBRIDE, J. A.; GREEN, Y.; JI, B.; LIU, C.; MADAN, A.; OKILY, M.; TANG, C. H.; ROTH, D. A. Efficacy and safety of belimumab in patients with lupus nephritis: subgroup analyses of a phase 3 randomized trial in the East Asian population. Am J Kidney Dis, v. 81, n. 3, p. 294-306.e1, Mar. 2023.

10. GINZLER, E.; GUEDES BARBOSA, L. S.; D'CRUZ, D.; FURIE, R.; MAKSIMOWICZ-McKINNON, K.; OATES, J.; SANTIAGO, M. B.; SAXENA, A.; SHEIKH, S.; BASS, D. L.; BURRISS, S. W.; GILBRIDE, J. A.; GROARK, J. G.; MILLER, M.; PIERCE, A.; ROTH, D. A.; JI, B. Estudo de fase III/IV, randomizado, de cinquenta e duas semanas, sobre a eficácia e segurança do belimumabe em pacientes de ascendência negra africana com lúpus eritematoso sistêmico. Arthritis & Rheumatology, v. 74, p. 112–123, 2022.

11. MELO, A. K. G. et al. Avaliação de 100 pacientes com nefrite lúpica: frequência de remissão total e parcial aos 12 e 24 meses. Revista Brasileira de Reumatologia, Rio de Janeiro, v. 49, n. 4, p. 2009.

12. MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE; SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do lúpus eritematoso sistêmico. Portaria Conjunta nº 21, de 1º de novembro de 2022.

13. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Arthritis Advisory Committee Meeting Briefing Document for the 16 November 2010. Belimumab BENLYSTA® (belimumab), Treatment of Systemic Lupus Erythematosus – BLA 125370, 13 oct. 2010. Estados Unidos; 2010.

14 - ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Benlysta® (belimumabe): ampliação de uso. Brasília: ANVISA; 10 fev. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/benlysta-r-belimumabe-ampliacao-de-uso. Acesso em: 6 out. 2025.

15. ANVISA — AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Benlysta (Belimumabe): nova indicação. Brasília, 01 mar. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/benlysta-belimumabe-nova-indicacao. Acesso em: 6 out. 2025.

16. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Resolução Normativa ANS nº 612, de 30 de julho de 2024. Diário Oficial da União, Brasília, 1 ago. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp132/RESOLUO_NORMATIVA_ANS_N_612__DE_30_DE_JULHO_DE_2024.pdf. Acesso em: 6 out. 2025.

17. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. Kidney Int. 2024.

18. FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, ANDERSEN J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Annals of the Rheumatic Diseases, 2024.

19. REIS-NETO, E., SEGURO, L., SATO, E. et al. II Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da nefrite lúpica. Adv Rheumatol 64, 48. 2024.

20. GOIÁS. Secretaria de Estado da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Nefrite Lúpica. Goiânia: SES-GO, 2025. Disponível em: https://goias.gov.br/saude/wp-content/uploads/sites/34/files/cemac/documentos-e-orientacoes/Nefrite%20Lupica_05.09.2025.pdf

. Acesso em: 6 out. 2025.

Responsável pela elaboração:

Cristiano Soares Silva

Responsáveis pela revisão:

Luciana Cássia Oliveira Barbosa

Samira do Nascimento Mateus Nunes Lyra

Documento assinado eletronicamente por **Samira do Nascimento Mateus Nunes Lyra**, **Coordenador(a)**, em 09/06/2026, às 12:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017 .

Documento assinado eletronicamente por **Luciana Cassia Oliveira Barbosa**, **Servidor (a) Público (a)**, em 09/06/2026, às 14:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017 .

Documento assinado eletronicamente por **Isaac Alcântara**, **Coordenador(a)**, em 09/06/2026, às 15:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017 .

Documento assinado eletronicamente por **Frederico Thadeu Assis Figueiredo Campos**, **Servidor (a) Público (a)**, em 09/06/2026, às 15:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017 .

Documento assinado eletronicamente por **Eleonora Assuncao Morad Arantes**, **Servidor (a) Público (a)**, em 09/06/2026, às 16:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017 .

Documento assinado eletronicamente por **Renan Guimaraes de Oliveira**, **Subsecretário(a)**, em 10/06/2026, às 13:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017 .

Documento assinado eletronicamente por **Cristiano Soares Silva**, **Servidor (a) Público (a)**, em 11/06/2026, às 15:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017 .

Documento assinado eletronicamente por **Isabela Maia Diniz**, **Diretor (a)**, em 11/06/2026, às 16:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017 .

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **127556274** e o código CRC **48745234**.