

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## BENLYSTA (BELIMUMAB)

*Benlysta é indicado, em associação com terapêuticas imunossupressoras de base, para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica ativa.*

Avaliação do financiamento de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

27/03/2024

---

Benlysta (Belimumab)

**DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO:** 19/03/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Belimumab

**Nome do medicamento:** Benlysta

#### **Apresentações:**

- 1 frasco para injetáveis, pó para concentrado para solução para perfusão, 120 mg, registo n.º 5397971;
- 1 frasco para injetáveis, pó para concentrado para solução para perfusão, 400 mg, registo n.º 5398003;
- 4 canetas pré-cheias, solução injetável em caneta pré-cheia, 200 mg/ 1 ml, registo n.º 5734603.

**Titular da AIM:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Não aplicável.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Benlysta (Belimumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Benlysta é indicado, em associação com terapêuticas imunossupressoras de base, para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica ativa.*

Face ao comparador Terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida) o medicamento não demonstrou valor terapêutico acrescentado.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma síndrome autoimune caracterizada pela produção de anticorpos IgG de elevada afinidade, dirigidos para antígenos nucleares ou fosfolípidos da membrana. O envolvimento renal no LES é frequente e resulta da deposição de complexos imunes e da infiltração de linfócitos a nível glomerular, túbulo-intersticial e vascular, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, mas claramente multifatoriais.

A nefrite lúpica constitui a complicação grave mais comum do LES e atinge cerca de metade das pessoas com LES. O espectro de correlação clínico-patológica é muito vasto, incluindo num extremo doentes com sedimento urinário benigno e sem lesões renais histológicas e, no outro, doentes com Nefrite Lúpica (NL) avançada com insuficiência renal rapidamente progressiva. A nefrite lúpica proliferativa manifesta-se habitualmente com hematúria microscópica, proteinúria não nefrótica, lesão renal e hipertensão. A nefrite lúpica membranosa manifesta-se habitualmente com síndrome nefrótica.

Embora a maioria das alterações renais se manifestem tipicamente pouco tempo após o estabelecimento do diagnóstico de LES (habitualmente entre os 6 e 36 meses), os sinais sugestivos de nefropatia podem aparecer em qualquer fase da evolução da doença.

A biópsia renal é de vital importância, quer para o diagnóstico quer para a monitorização do doente com nefrite lúpica. Biópsias subsequentes são geralmente realizadas nos doentes com LES para fundamentar a decisão terapêutica durante o *follow-up*, designadamente quando esta não é possível com base na biópsia anterior e/ou na avaliação clínica e laboratorial.

Está estimado que o LES afete 0.07% dos portugueses (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2021). Não foram encontrados estudos da incidência do LES em Portugal. Em Espanha existem estudos que avaliam a incidência do LES entre 1.9 – 3.6 por 100,000 pessoas ano.

Uma revisão sistemática e meta-análise, estimou que nos doentes Europeus ou Norte Americanos com LES, cerca de 31% (95% CI - 23-38%) sofreriam de NL. Já a prevalência de NL confirmada com biópsia renal seria de 26% (95% CI: 18-33%).

Um estudo realizado no Reino Unido aponta para uma prevalência de NL de 4.4/100,000 pessoas (95% IC 3.8–5.0), e uma incidência anual de 0.40/100,000 pessoas ano (95% IC 0.24–0.63). Vários estudos reportaram a insuficiência renal como principal causa de morte em doentes com NL confirmada por biópsia. A sobrevida nestes doentes foi estimada em 5 anos - 94%, 10 anos - 86% e 20 anos - 71%.

É de realçar que este prognóstico tem vindo a melhorar. Uma meta-análise de estudos desde 1950 até 2000 mostrou que a sobrevida a 5 anos nos doentes com LES aumentou de 74.8% para 94.8%, e de 63.2% para 91.4% a 10 anos.

Não foram encontrados dados de incidência na população portuguesa. Um estudo observacional retrospectivo reportou dados de uma coorte de 544 doentes com LES seguidos em contexto hospitalar, sendo que a insuficiência renal crónica estava presente em 7%.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Belimumab é um anticorpo monoclonal IgG1-lambda que diminui a sobrevivência de linfócitos B dado bloquear a ligação entre a proteína solúvel estimuladora de linfócitos B humanos e recetores em linfócitos B. Tal origina uma redução da atividade da imunidade mediada por células B e da resposta autoimune. Este fármaco encontra-se aprovado para terapêutica adjuvante em doentes com idade igual ou superior a 5 anos com LES ativo, positivo para autoanticorpos, com um elevado grau de atividade da doença (por exemplo, positivo, para anti-dsDNA e complemento baixo) apesar de estarem a receber terapêutica padrão.

Atualmente, o tratamento consiste em imunossupressão forte, incluindo habitualmente ciclofosfamida ou micofenolato de mofetil e corticoides em dose elevada durante um período de indução de 3 a 6 meses. Posteriormente é realizada imunossupressão de manutenção menos forte. A maioria dos doentes apresenta uma resposta inicial, mas as recidivas são comuns e é frequente a ocorrência de doença resistente ao tratamento.

Benlysta (Belimumab)

Nas últimas décadas verificou-se uma melhoria progressiva na terapêutica dos doentes com nefrite lúpica. No entanto, cerca de 40% dos doentes com nefrite lúpica difusa proliferativa e cerca de 20% dos doentes com nefrite lúpica membranosa progridem para doença renal crónica estágio 5D.

#### **Adequação das apresentações à posologia<sup>1</sup>**

Aplicando as regras previstas na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, as embalagens propostas para avaliação prévia (frasco para injetáveis) cumprem a adequação aos possíveis esquemas terapêuticos, não se prevendo desperdícios.

#### **Horizonte temporal<sup>1</sup>**

Não aplicável.

#### **Identificação da população e critérios de utilização do medicamento<sup>1</sup>**

Não aplicável.

### **3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação**

Foi avaliado o benefício adicional de belimumab “*em associação com terapêuticas imunossupressoras de base, para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica ativa*”.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação do belimumab.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com nefrite lúpica ativa, apesar de terapêutica imunossupressora com micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> <li>Belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida)</li> </ul>

Termos de comparação<sup>1</sup>

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Em doentes a iniciar terapêutica com belimumab para nefrite lúpica ativa, o regime posológico recomendado é de uma dose de 400 mg (duas injeções de 200 mg) uma vez por semana durante 4 doses, e subsequentemente 200 mg uma vez por semana. Em doentes que continuem a terapêutica com belimumab para nefrite lúpica ativa, a posologia recomendada é de 200 mg uma vez por semana. Belimumab deve ser utilizado em associação com corticosteroides e micofenolato ou ciclofosfamida para indução, ou micofenolato ou azatioprina para manutenção.
	Medicamento comparador	
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

**Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância**

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Progressão para a falência renal	9	Crítica
Deterioração da função renal	5	Importante
Remissão da doença (avaliada por função renal, proteinúria, sedimento urinário)	6	Importante
Recidiva da doença (avaliada por função renal, proteinúria, sedimento urinário)	6	Importante
Recurso não programado a serviços de saúde (internamento, consulta, urgência)	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítica
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudos submetidos, incluídos e excluídos

Para suportar o benefício na indicação de interesse, o TAIM submeteu um único estudo (estudo BEL114054 – BLISS-LN).

O estudo BEL114054 – BLISS-LN 2 foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 107 centros, de 21 países, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 446 doentes com pelo menos 18 anos de idade, com nefrite lúpica proliferativa, classe III ou IV, com ou sem a presença de classe V, ativa, com teste de anticorpos antinucleares positivo (título  $\geq 1:80$ ), e/ou teste positivo anti-dsDNA ( $\geq 30$  UI/ml), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem belimumab, por via endovenosa, na dose de 10 mg/Kg mais terapêutica padrão (n=223), ou placebo mais terapêutica padrão (n=223), e avaliou a proporção de respondedores na semana 104. Doente respondedor, foi definido como os doentes com uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,7; e um eGFR não mais de 20% abaixo do valor anterior à exacerbação da doença, ou superior ou igual a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A terapêutica padrão incluía corticoides em alta dose mais ciclofosfamida como tratamento de indução, seguido de azatioprina como tratamento de manutenção; ou, corticoides de alta dose mais micofenolato de mofetil como tratamento de indução, seguido de micofenolato de mofetil como tratamento de manutenção. Os doentes alocados ao braço belimumab, receberam belimumab na dose de 10 mg/Kg, por via endovenosa, nos dias 1, 15, e 29 e, a partir daí, a cada 28 dias, até à semana 100.

O estudo BEL114054 – BLISS-LN foi inicialmente considerado relevante para a presente avaliação.

### Estudo BEL114054 – BLISS-LN2

#### Desenho de estudo

O estudo BEL114054 – BLISS-LN2, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 107 centros, de 21 países, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 446 doentes com pelo menos 18 anos de idade, com nefrite lúpica proliferativa, classe III ou IV, com ou sem a presença de classe V, ativa, com teste de anticorpos antinucleares positivo (título  $\geq 1:80$ ), e/ou teste

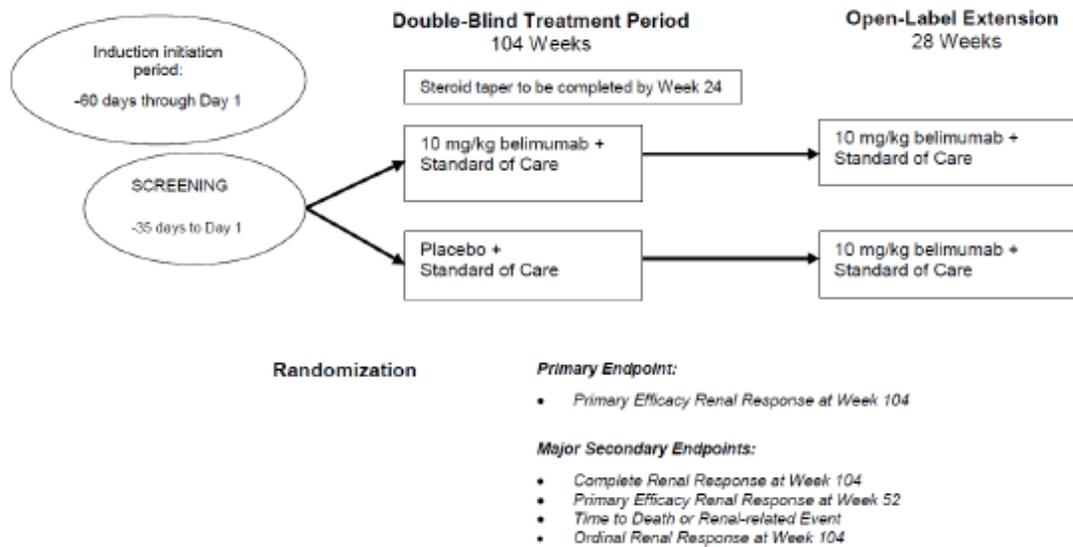
positivo anti-dsDNA ( $\geq 30$  UI/ml), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem belimumab, por via endovenosa, na dose de 10 mg/Kg mais terapêutica padrão (n=223), ou placebo mais terapêutica padrão (n=223), e avaliou a proporção de respondedores na semana 104. Doente respondedor, foi definido como os doentes com uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,7; e um eGFR não mais de 20% abaixo do valor anterior à exacerbação da doença, ou superior ou igual a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A terapêutica padrão incluía corticoides em alta dose mais ciclofosfamida como tratamento de indução, seguido de azatioprina como tratamento de manutenção; ou, corticoides de alta dose mais micofenolato de mofetil como tratamento de indução, seguido de micofenolato de mofetil como tratamento de manutenção. Os doentes alocados ao braço belimumab, receberam belimumab na dose de 10 mg/Kg, por via endovenosa, nos dias 1, 15, e 29 e, a partir daí, a cada 28 dias, até à semana 100.

Os doentes tinham de ter iniciado a terapêutica de indução nos 60 dias que precederam o início do estudo (dia 1), e eram aleatorizados para receberem belimumab, por via endovenosa, na dose de 10 mg/Kg mais terapêutica padrão ou placebo mais terapêutica padrão.

O estudo incluiu duas fases: fase de seleção (*screening*) com uma duração de até 35 dias, e fase de tratamento em ocultação com duração de 104 semanas.

O desenho do estudo BEL114054 – BLISS-LN está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo BEL114054 – BLISS-LN



Fonte: Extraído de referência 2

### Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos (com 18 anos ou mais) com nefrite lúpica proliferativa, classe III ou IV, com ou sem a presença de classe V, ou com glomerulopatia membranosa (classe V) pura, ativa, com teste de anticorpos antinucleares positivo (título  $\geq 1:80$ ), e/ou teste positivo anti-dsDNA ( $\geq 30$  UI/ml). Para serem incluídos, tinha de haver documentação de doença renal ativa que tinha iniciado terapêutica de indução com corticoides em alta dose mais ciclofosfamida, ou corticoides de alta dose mais micofenolato de mofetil, ao longo dos 60 dias prévios. A doença renal ativa foi definida pela presença de proteinúria (relação proteína: creatinina urinária  $\geq 1,0$ ); e um sedimento urinário ativo definido pela presença de mais de 5 eritrócitos por campo (grande ampliação); mais de 5 leucócitos por campo (grande ampliação); ou presença de cilindros celulares (de eritrócitos ou leucócitos). Podiam ainda ser incluídos doentes sem um sedimento urinário ativo, desde que cumprissem um dos seguintes critérios: uma biópsia renal documentando a existência de nefrite lúpica proliferativa, classe III ou IV, com ou sem a presença de classe V, ou com glomerulopatia membranosa (classe V) pura, ativa, realizada nos 3 meses anteriores; ou uma relação proteína: creatinina urinária  $\geq 3,5$ .

Foram excluídos os doentes sem resposta à terapêutica de indução. Foram ainda excluídos os doentes com formas graves de lúpus ativo no sistema nervoso central, cancros da pele ou carcinoma in situ do

colo uterino, infecções requerendo tratamento nos últimos 60 dias, que tivessem recebido vacinas vivas, que tivessem recebido plasmaferese, doentes com necessidade de diálise no último ano, e doentes com uma taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### **Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento**

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem belimumab mais terapêutica padrão (n=223), ou placebo mais terapêutica padrão (n=223), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A lista de aleatorização foi gerada por computador. O estudo teve um desenho em dupla ocultação.

A aleatorização foi estratificada pela terapêutica de indução (corticoides em alta dose mais ciclofosfamida vs. corticoides de alta dose mais micofenolato de mofetil), e raça (negra vs. outras raças).

### **Procedimentos**

O estudo incluiu duas fases: fase de seleção (*screening*) com uma duração de até 35 dias, e fase de tratamento em ocultação com duração de 104 semanas.

Na fase em dupla ocultação, os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem belimumab, por via endovenosa, na dose de 10 mg/Kg mais terapêutica padrão (n=223), ou placebo mais terapêutica padrão (n=223). A terapêutica padrão incluía corticoides em alta dose mais ciclofosfamida como tratamento de indução, seguido de azatioprina como tratamento de manutenção; ou, corticoides de alta dose mais micofenolato de mofetil como tratamento de indução, seguido de micofenolato de mofetil como tratamento de manutenção. Os doentes alocados ao braço belimumab, receberam belimumab na dose de 10 mg/Kg, por via endovenosa, nos dias 1, 15, e 29 e, a partir daí, a cada 28 dias, até à semana 100.

A ciclofosfamida foi administrada de acordo com o regime Euro-Lupus (infusão de 500 mg IV cada duas semanas num total de 6 infusões), seguida de azatioprina na dose alvo de 2 mg/kg/dia. Micofenolato

de mofetil (MMF) 0.5 g duas vezes por dia (bid) durante a primeira semana, aumento para 1 g bid na segunda semana, e depois 1.5 g bid. Podia ser usado micofenolato de sódio em vez de MMF para terapêutica de indução e/ou manutenção (dose recomendada de 720 mg/ia to 2160 mg/dia).

A Tabela 4 mostra os procedimentos de estudo até à semana 52.

**Tabela 4: Procedimentos do estudo BEL114054 – BLISS-LN até à semana 52**

Study Day	Screenin g	Double-Blind Treatment Period																			
	-35 days	Baseline Day 0	Day 3	14 ± 3 days	28 ± 3 days	56 ± 7 days	84 ± 7 days	112 ± 7 days	140 ± 7 days	168 ± 7 days	Wk 24 + 3d	196 ± 7 days	224 ± 7days	252 ± 7days	280 ± 7days	308 ± 7days	336 ± 7days	Wk 48 + 3d	364 ± 7days	Wk 52 + 3d	
Study Week	Wk -5			Wk 2	Wk 4	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24		Wk 28	Wk 32	Wk 36	Wk 40	Wk 44	Wk 48		Wk 52		
Written Informed Consent	x																				
Demographics (including race)	x																				
Medical History	x																				
SLE History	x																				
Therapy History	x																				
Eligibility Criteria	x																				
Biopsy Report <sup>4</sup>	x																				
Pre-flare GFR <sup>5</sup>	x																				
Biopsy sample shipment for central evaluation		After Day 0																			
<b>Clinical Assessments</b>																					
SELENA SLEDAI, SLE Flare Index and PGA		x					x			x					x						x
SLICC Damage		x								x											x
C-SSRS Screening/Baseline	x																				
C-SSRS Since Last Visit <sup>6</sup>		x																			
Record Concurrent Medications	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Complete Physical Exam	x																				
Symptom-driven Physical Exam		x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x		x
Weight <sup>7</sup>	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x		x
Vital signs <sup>8</sup>	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x		x
12-lead ECG		x																			
Record/Assess Adverse Events <sup>9</sup>	x <sup>10</sup>	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x		x
<b>Laboratory Assessments</b>																					
Hematology and chemistry (non-fasting) <sup>11</sup>	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x		x
Serum Creatinine <sup>12</sup>			x								x									x	

Study Day	Screenin g	Double-Blind Treatment Period																			
	-35 days	Baseline Day 0	Day 3	14 ± 3 days	28 ± 3 days	56 ± 7 days	84 ± 7 days	112 ± 7 days	140 ± 7 days	168 ± 7 days	Wk 24 + 3d	196 ± 7 days	224 ± 7days	252 ± 7days	280 ± 7days	308 ± 7days	336 ± 7days	Wk 48 + 3d	364 ± 7days	Wk 52 + 3d	
Study Week	Wk -5			Wk 2	Wk 4	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24		Wk 28	Wk 32	Wk 36	Wk 40	Wk 44	Wk 48		Wk 52		
Urinanalysis <sup>13</sup>	x	x			x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x			x	
Urinary Microscopy <sup>14</sup>	x	x			x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x			x	
Spot urine	x	x			x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x			x	
24-hour Urine <sup>15</sup>		x								x							x			x	
Urine Biomarkers		x					x			x											
BLYS protein (baseline only)		x																			
Pregnancy Test	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x			x	
ANA	x	x								x											x
Complement (C3/C4), anti-dsDNA	x	x			x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x			x	
aCL (IgA, IgG, IgM isotypes)		x								x											x
Anti-Sm, anti-C1q <sup>16</sup>		x								x											x
Serum IgG	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x			x	
Serum IgA & IgM	x	x				x				x											x
PT/PTT	x	x								x											x
HIV, Hep B and Hep C serology, and HBV DNA <sup>17</sup>	x																				
Pharmacokinetic Sampling <sup>18</sup>		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x										x
Immunogenicity (anti-belimumab antibody)		x					x			x											x
Peripheral B lymphocytes		x					x			x											x
Pharmacogenetics Sampling (consenting subjects only) <sup>19</sup>		x																			
<b>Protocol Treatments</b>																					
Study Agent Administration (Belimumab/Placebo) <sup>20,21</sup>		x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x			x	
Induction/Maintenance Therapy <sup>22</sup>																					

Fonte: Extraído de referência 2

No período em dupla ocultação, os doentes tiveram 28 visitas, com intervalos de quatro semanas, ao longo de um período de 104 semanas.

### **Medidas de resultado**

A medida de resultado primária foi a proporção de respondedores na semana 104. Doente respondedor, foi definido como o doente com uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,7; e um eGFR não mais de 20% abaixo do valor anterior à exacerbação da doença, ou superior ou igual a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

As medidas de resultado secundárias principais foram: 1- a resposta renal completa avaliada na semana 104, definida como uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,5; e um eGFR não mais de 10% abaixo do valor anterior à exacerbação da doença, ou superior ou igual a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 2- proporção de respondedores na semana 52; 3- tempo até um evento renal ou morte, sendo o evento renal definido como falência renal, duplicação da creatinina, aumento da proteinúria (avaliada por tira reagente; aumento da proteinúria de 24 horas para superior a 1,0 grama se o valor basal era 0,2 gramas; ou superior a 2 gramas se o valor basal era entre 0,2 g e 1,0 g; ou superior ao dobro do valor basal se o valor basal era superior a 1,0 grama), ou agravamento da função renal (diminuição no eGFR>20%) acompanhado por proteinúria, hematúria ou leucocitúria; e 4- proporção de doentes com resposta renal ordinal (ordinal renal response – ORR) na semana 104, que inclui resposta completa, parcial, ou ausência de resposta.

### **Análise estatística**

Para todas as análises de eficácia foi utilizada a população intenção de tratar modificada, que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose (completa ou parcial) da medicação de estudo. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seriam necessários 464 doentes, para o estudo ter um poder de 80%, a um nível de alfa de 0,05 (bilateral), para detetar uma diferença entre grupos de tratamento de 13,6%, assumindo uma taxa de resposta no grupo placebo de 40%. Dada a incerteza destes pressupostos, o TAIM incluiu uma Tabela que, para cada proporção de respondedores no grupo placebo, inclui a diferença no efeito de tratamento detetável, com um poder de 80%. Estes dados encontram-se na Tabela 5.

**Tabela 5: Diferença detetável entre tratamentos, com a amostra selecionada (n= 464), para diferentes taxas de resposta no grupo placebo, com um nível de poder de 80%**

Placebo (Pbo) %Response	Belimumab (Bel) %Response	Treatment Difference (Bel - Pbo)	Minimum Detectable Difference
20	32.0	12.0	8.4
25	37.7	12.7	8.9
30	43.2	13.2	9.3
35	48.5	13.5	9.5
40	53.6	13.6	9.7
45	58.6	13.6	9.7
50	63.5	13.5	9.7

Based on methods for Fisher's Exact Test using PASS 12.0 software.

Fonte: Extraído de referência 2

Não foram planeadas, nem efetuadas, análises interinas.

Foi usado um procedimento hierarquizado de testes para controlo de multiplicidade (valor de alfa 0,05, bilateral), em relação às medidas de resultado primárias, e medidas de resultado secundárias, usando a sequência descrita no primeiro parágrafo das “Medidas de Resultado”.

Em relação à medida de resultado primária, os valores em falta foram imputados da seguinte forma:

- Se a visita 104 estiver em falta, a medida de resultado primária será determinada usando os dados das semanas 96 e 100;
- Se a visita 100 estiver em falta, a medida de resultado primária será determinada usando dados das semanas 96 e 104;
- Se as visitas 100 e 104 estiverem ambas em falta, o doente será considerado como não respondedor.

Em relação à medida de resultado primária (proporção de respondedores na semana 104), os grupos de tratamento foram comparados usando regressão múltipla, controlando para o regime de indução (ciclofosfamida vs. MMF), raça (negra vs. não negra), proteinúria basal, e eGFR basal.

Em relação às medidas de resultado secundárias, o tempo até um evento renal ou morte, os grupos de tratamento foram comparados utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox, utilizando como covariáveis o regime de indução (ciclofosfamida vs. MMF), raça (negra vs. não negra), proteinúria basal, e eGFR basal. Em relação às outras medidas de resultado secundárias, os grupos de tratamento foram comparados usando regressão múltipla, controlando para o regime de indução (ciclofosfamida vs. MMF), raça (negra vs. não negra), proteinúria basal, e eGFR basal.

## **Resultados**

O estudo teve início a 12 de julho de 2012, sendo a data de corte a 27 de março de 2020.

## **Fluxo de doentes**

O estudo BEL114054 – BLISS-LN3 incluiu 446 doentes, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem belimumab, por via endovenosa, na dose de 10 mg/Kg mais terapêutica padrão (n=223), ou placebo mais terapêutica padrão (n=223). Todos os doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Descontinuaram prematuramente o tratamento, 77 doentes (34,5%) no grupo belimumab, e 91 doentes (40,8%) no grupo placebo, a maioria por eventos adversos (13,5%), ou por ausência de eficácia (8,5%), sem assimetrias entre grupos de tratamento. Contudo, um dos motivos de descontinuação de tratamento foi “terem cumprido os critérios de interrupção definidos por protocolo”, em que o grupo placebo incluiu um maior número de interrupções (9,9% vs. 5,4%), não sendo claro quais foram estes critérios em cada um dos grupos de tratamento. O protocolo de estudo previa a descontinuação do tratamento nas seguintes situações: falha de 3 ou mais doses consecutivas do tratamento; uso de medicação concomitante que era proibida; toxicidade inaceitável; retirada de consentimento; doentes

Benlysta (Belimumab)

com anticorpos anti-HBc que desenvolviam valores de transaminases superiores a 2,5 vezes o limite superior do normal.

Estes dados são apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6: Fluxo de doentes**

Overall, n (%)	Placebo N=223	Belimumab 10 mg/kg N=223	Total N=446
Completed Investigational Product [IP] as scheduled to Week 100	132 (59.2)	146 (65.5)	278 (62.3)
Completed Week 104 Visit	132 (59.2)	145 (65.0)	277 (62.1)
Discontinued Investigational Product prematurely	91 (40.8)	77 (34.5)	168 (37.7)
Withdrew from Study and Discontinued IP at the same visit and prior to Week 104	27 (12.1)	21 (9.4)	48 (10.8)
Completed Week 104 Survival assessment	9 (4.0)	9 (4.0)	18 (4.0)
Continued in Study after IP discontinuation	64 (28.7)	56 (25.1)	120 (26.9)
Completed Week 104 with assessments post-IP discontinuation	37 (16.6)	41 (18.4)	78 (17.5)
Withdrew from Study prior to Week 104	27 (12.1)	15 (6.7)	42 (9.4)
Completed Week 104 Survival assessment	12 (5.4)	5 (2.2)	17 (3.8)

Fonte: Extraído de referência 2

Completaram o estudo, 83,4% dos doentes no grupo belimumab, e 75,8% no grupo placebo, sendo o motivo mais frequente de descontinuação do estudo, a retirada do consentimento (belimumab: 8,5%; placebo: 11,7%). De salientar, que os eventos adversos (3,8%), e a falta de eficácia (0,7%), foram motivos de descontinuação do estudo completamente residuais.

### Características basais dos doentes

Os doentes tinham uma média de 33,4 anos, 88,1% eram do sexo feminino, 50,0% de raça asiática, e 33,2% de raça branca, sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: Características demográficas

	Placebo N=223	Belimumab 10 mg/kg N=223	Total N=446
<b>Overall</b>			
<b>Region, n (%)</b>			
Asia	105 (47.1)	106 (47.5)	211 (47.3)
Europe	45 (20.2)	41 (18.4)	86 (19.3)
US/Canada	38 (17.0)	38 (17.0)	76 (17.0)
Americas excluding US/Canada	35 (15.7)	38 (17.0)	73 (16.4)
<b>Sex, n (%)</b>			
Female	196 (87.9)	197 (88.3)	393 (88.1)
Male	27 (12.1)	26 (11.7)	53 (11.9)
<b>Ethnicity, n (%)</b>			
Hispanic or Latino	43 (19.3)	50 (22.4)	93 (20.9)
Not Hispanic or Latino	180 (80.7)	173 (77.6)	353 (79.1)
<b>Age (years), n</b>	223	223	446
Mean (SD)	33.1 (10.64)	33.7 (10.74)	33.4 (10.68)
Median	31.0	31.0	31.0
Min, Max	18, 77	18, 63	18, 77
<b>Age Group (years), n (%)</b>	223	223	446
<=45	190 (85.2)	191 (85.7)	381 (85.4)
> 45 to < 65	31 (13.9)	32 (14.3)	63 (14.1)
>= 65	2 (0.9)	0	2 (0.4)
>= 65 - 75	1 (0.4)	0	1 (0.2)
>= 75	1 (0.4)	0	1 (0.2)
<b>Race *, n (%)</b>	223	223	446
American Indian or Alaskan Native	6 (2.7)	4 (1.8)	10 (2.2)
Asian	109 (48.9)	114 (51.1)	223 (50.0)
Black or African American	31 (13.9)	30 (13.5)	61 (13.7)
White/Caucasian	75 (33.6)	73 (32.7)	148 (33.2)
Multiple	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>), n</b>	223	223	446
Mean (SD)	24.496 (5.5652)	23.841 (4.6991)	24.169 (5.1550)
(Min, Max)	14.91, 51.25	16.05, 45.74	14.91, 51.25

Fonte: Extraído de referência 2

Em média, o lúpus eritematoso sistémico tinha sido diagnosticado há 5,3 anos, e a nefropatia lúpica há 2,3 anos, sem assimetrias entre grupos de tratamento.

Apresentavam nefropatia lúpica, classe III ou IV, com ou sem classe V, 88% dos doentes, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Apresentavam proteinúria  $\geq 3,0$  gramas, 41,0% dos doentes; apresentavam eGFR entre 30 e 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 14,6% dos doentes, e eGFR entre 60 e 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 24,2%; a maioria dos doentes (59,2%) apresentava função renal normal (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 59,2% dos doentes); sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Os valores da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) antes da exacerbação da doença eram desconhecidos em 46,6% dos doentes (49,3% no grupo placebo; 43,9% no grupo belimumab). Estes dados podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8: Valores de creatinina e de eGFR pré exacerbação

	Number (%) of Subjects		
	Placebo N=223	Belimumab 10 mg/kg N=223	Total N=446
<b>Pre-Flare Serum Creatinine Level (umol/L), n</b>	113	125	238
Mean (SD)	71.2171 (22.77526)	71.2379 (31.82115)	71.2280 (27.83741)
Median (IQR)	64.5320 (59.2280, 79.5600)	63.6480 (53.0400, 78.6760)	64.2660 (54.8080, 79.5600)
<b>Pre-Flare Estimated GFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) Category *</b>			
<30	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.7)
30 - <60	10 (4.5)	13 (5.8)	23 (5.2)
60 - <90	34 (15.2)	34 (15.2)	68 (15.2)
≥60	102 (45.7)	110 (49.3)	212 (47.5)
≥90	68 (30.5)	76 (34.1)	144 (32.3)
Missing	110 (49.3)	98 (43.9)	208 (46.6)
<b>Pre-Flare Estimated GFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) *</b>			
Mean (SD)	98.6 (30.50)	99.6 (33.42)	99.1 (32.00)
Median (IQR)	97.0 (79.0, 118.0)	101.0 (77.0, 119.0)	98.0 (78.0, 119.0)

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 144/446 doentes (32,3%) apresentavam função renal normal (eGFR≥90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

As características clínicas dos doentes são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Características clínicas dos doentes

	Placebo N=223	Belimumab 10 mg/kg N=223	Total N=446
<b>Overall</b>			
<b>SLE Disease duration (years) *, n</b>	223	223	446
Mean (SD)	5.14 (5.781)	5.49 (6.415)	5.32 (6.102)
Median (IQR)	3.26 (0.22, 7.99)	3.27 (0.30, 8.14)	3.27 (0.24, 8.11)
<b>LN Disease duration (years) *, n</b>	223	223	446
Mean (SD)	2.35 (4.140)	2.28 (4.264)	2.31 (4.198)
Median (IQR)	0.18 (0.10, 3.35)	0.19 (0.09, 3.30)	0.18 (0.10, 3.31)
<b>Renal Biopsy Class<sup>b</sup> Local Reader, n (%)</b>	223	223	446
Class III (A)	26 (11.7)	25 (11.2)	51 (11.4)
Class III (A/C)	46 (20.6)	43 (19.3)	89 (20.0)
Class IV-S (A)	23 (10.3)	12 (5.4)	35 (7.8)
Class IV-G (A)	40 (17.9)	41 (18.4)	81 (18.2)
Class IV-S (A/C)	15 (6.7)	21 (9.4)	36 (8.1)
Class IV-G (A/C)	37 (16.6)	46 (20.6)	83 (18.6)
Class V	91 (40.8)	97 (43.5)	188 (42.2)
<b>Renal Biopsy Class Category<sup>c</sup> Local Reader, n (%)</b>	223	223	446
Class III or IV	132 (59.2)	126 (56.5)	258 (57.8)
Class III+V or Class IV+V	55 (24.7)	61 (27.4)	116 (26.0)
Class V	36 (16.1)	36 (16.1)	72 (16.1)
<b>Renal Biopsy Class<sup>b</sup> Central Reader<sup>d</sup>, n (%)</b>	160	155	315
Class I	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Class II	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.6)
Class III (A)	22 (13.8)	20 (12.9)	42 (13.3)
Class III (A/C)	22 (13.8)	19 (12.3)	41 (13.0)
Class III (C)	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.3)
Class IV-S (A)	20 (12.5)	27 (17.4)	47 (14.9)
Class IV-G (A)	25 (15.6)	17 (11.0)	42 (13.3)
Class IV-S (A/C)	34 (21.3)	27 (17.4)	61 (19.4)
Class IV-G (A/C)	16 (10.0)	22 (14.2)	38 (12.1)
Class IV-S (C)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Class IV-G (C)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Class V	43 (26.9)	51 (32.9)	94 (29.8)
<b>Renal Biopsy Class Category<sup>c</sup> Central Reader<sup>d</sup>, n (%)</b>	160	155	315
Class III or IV	113 (70.6)	102 (65.8)	215 (68.3)
Class III+V or Class IV+V	30 (18.8)	33 (21.3)	63 (20.0)
Class V	13 (8.1)	18 (11.6)	31 (9.8)
Other	4 (2.5)	2 (1.3)	6 (1.9)
<b>Urine Protein-Creatinine Category (g/g), n (%)</b>			
<0.5	8 (3.6)	9 (4.0)	17 (3.8)
0.5 - <3	123 (55.2)	123 (55.2)	246 (55.2)
>=3	92 (41.3)	91 (40.8)	183 (41.0)
<=0.7	15 (6.7)	22 (9.9)	37 (8.3)

	Placebo N=223	Belimumab 10 mg/kg N=223	Total N=446
<b>Overall</b>			
<b>Urine Protein-Creatinine Ratio Level (g/g), n</b>	223	223	446
Mean (SD)	3.5291 (3.56148)	3.1982 (2.74559)	3.3636 (3.18055)
Median (IQR)	2.4720 (1.3540, 4.8080)	2.6060 (1.1240, 4.3620)	2.4980 (1.2470, 4.6000)
<b>Estimated GFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) Category</b>			
<30	6 (2.7)	3 (1.3)	9 (2.0)
30 - <60	35 (15.7)	30 (13.5)	65 (14.6)
60 - <90	49 (22.0)	59 (26.5)	108 (24.2)
>=60	182 (81.6)	190 (85.2)	372 (83.4)
>=90	133 (59.6)	131 (58.7)	264 (59.2)
<b>Estimated GFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>), n</b>	223	223	446
Mean (SD)	101.0 (42.70)	100.0 (37.71)	100.5 (40.24)
Median (IQR)	98.0 (67.0, 127.0)	99.0 (72.0, 124.0)	98.5 (70.0, 125.0)
<b>SLEDAI-S2K category, n (%)</b>			
<8	36 (16.1)	37 (16.6)	73 (16.4)
8-<12	60 (26.9)	55 (24.7)	115 (25.8)
12-<16	59 (26.5)	63 (28.3)	122 (27.4)
≥16	67 (30.0)	68 (30.5)	135 (30.3)
Missing	1 (0.4)	0	1 (0.2)
<b>SLEDAI-S2K score, n</b>	222	223	445
Mean (SD)	12.2 (4.81)	12.5 (5.26)	12.3 (5.03)
Median (IQR)	12.0 (8.0, 16.0)	12.0 (8.0, 16.0)	12.0 (8.0, 16.0)
<b>PGA category, n (%)</b>			
0 - 1	25 (11.2)	24 (10.8)	49 (11.0)
>1 - 2.5	174 (78.0)	173 (77.6)	347 (77.8)
>2.5	22 (9.9)	18 (8.1)	40 (9.0)
Missing	2 (0.9)	8 (3.6)	10 (2.2)
<b>PGA, n</b>	221	215	436
Mean (SD)	1.771 (0.6001)	1.779 (0.5896)	1.775 (0.5943)
Median (IQR)	1.860 (1.320, 2.250)	1.860 (1.380, 2.190)	1.860 (1.365, 2.220)
<b>SLICC category</b>			
0	164 (73.5)	171 (76.7)	335 (75.1)
1	44 (19.7)	34 (15.2)	78 (17.5)
>1	15 (6.7)	17 (7.6)	32 (7.2)
Missing	0	1 (0.4)	1 (0.2)
<b>SLICC Damage Index score, n</b>	223	222	445
Mean (SD)	0.4 (0.82)	0.4 (1.11)	0.4 (0.97)
Median (Min, Max)	0 (0, 6)	0 (0, 11)	0 (0, 11)

Fonte: Extraído de referência 2

Na história anterior, tinham recebido previamente ciclofosfamida de indução 20,2%, e micofenolato de indução 14,6%, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Em relação ao tratamento recebido nos 60 dias prévios, 118/446 doentes (26,5%) tinham recebido ciclofosfamida/azatioprina, e 328/446 doentes (73,5%) tinham recebido micofenolato de mofetil, também sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

A distribuição dos fatores de estratificação no basal está descrita na Tabela 10.

**Tabela 10: Distribuição dos fatores de estratificação no basal**

	Number (%) of Subjects		
	Placebo N=223	Belimumab 10 mg/kg N=223	Total N=446
Number of Subjects in Induction Regimen, n	223	223	446
Induction/Maintenance Regimen			
CYC/AZA	59 (26.5)	59 (26.5)	118 (26.5)
MMF	164 (73.5)	164 (73.5)	328 (73.5)
Race			
Black	32 (14.3)	31 (13.9)	63 (14.1)
Non-Black	191 (85.7)	192 (86.1)	383 (85.9)
Induction/Maintenance Regimen and Race Strata			
CYC/AZA and Black	10 (4.5)	9 (4.0)	19 (4.3)
CYC/AZA and Non-Black	49 (22.0)	50 (22.4)	99 (22.2)
MMF and Black	22 (9.9)	22 (9.9)	44 (9.9)
MMF and Non-Black	142 (63.7)	142 (63.7)	284 (63.7)

Fonte: Extraído de referência 2

## Eficácia

### Proporção de respondedores na semana 104

Doente respondedor, foi definido como o doente com uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,7; e um eGFR não mais de 20% abaixo do valor anterior à exacerbação da doença, ou superior ou igual a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Contudo, a relevância clínica desta medida é incerta. De salientar, os valores da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) antes da exacerbação da doença eram desconhecidos em 46,6% dos doentes (49,3% no grupo placebo; 43,9% no grupo belimumab).

Na população ITTm, na semana 104, 96/223 doentes (43,0%) no grupo belimumab, e 72/223 doentes (32,3%) no grupo placebo, tinham apresentado “uma resposta” (diferença entre grupos: 10,76; razão de chances 1,55; IC95% 1,04 a 2,31; p= 0,0311).

Estes dados podem ser observados na Tabela 11.

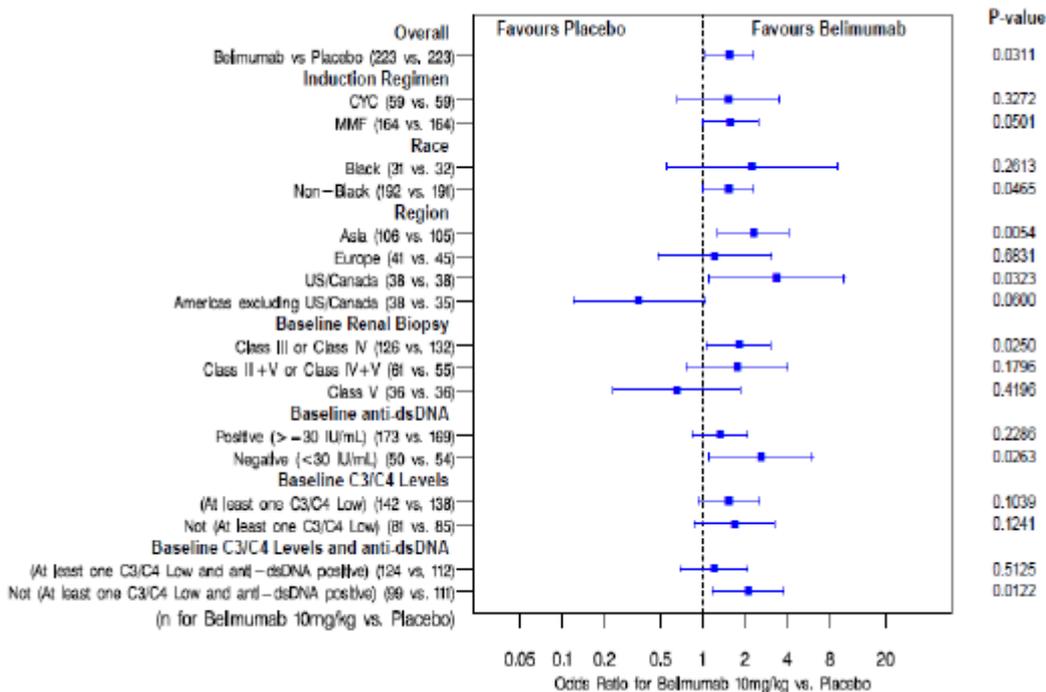
Tabela 11: Taxa de resposta na semana 104

	Placebo N=223	Belimumab 10 mg/kg N=223
n	223	223
Responders, n (%)	72 (32.3)	96 (43.0)
SE % Responders	3.13	3.32
Observed difference vs. placebo		10.76%
CMH Adjusted <sup>a</sup> difference vs. Placebo		10.66%
CMH Adjusted (95% CI) <sup>a</sup> vs. Placebo		(1.89, 19.42)
Odds ratio (95% CI) <sup>b</sup> vs. placebo		1.55 (1.04, 2.32)
p-value <sup>b</sup>		0.0311

Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento em subgrupos pré-especificados é apresentado na Figura 2. Em geral, o efeito foi consistente, favorecendo belimumab. As exceções foram as populações dos EUA / Canadá, e os doentes em classe V.

Figura 2: Taxa de resposta na semana 104 por subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

### **Resposta renal completa avaliada na semana 104**

A resposta renal completa foi definida como uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,5; e um eGFR não mais de 10% abaixo do valor anterior à exacerbação da doença, ou superior ou igual a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. De salientar, os valores da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) antes da exacerbação da doença eram desconhecidos em 46,6% dos doentes (49,3% no grupo placebo; 43,9% no grupo belimumab).

Na população ITTm, na semana 104, 67/223 doentes (30,0%) no grupo belimumab, e 44/223 doentes (19,7%) no grupo placebo, tinham apresentado “uma resposta completa” (diferença entre grupos: 10,31; razão de chances 1,74; IC95% 1,11 a 2,74; p=0,0167).

Em relação aos componentes da resposta completa, apresentavam, na semana 104, uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,5 88/223 doentes (39,5%) no grupo belimumab, e 64/223 doentes (28,7%) no grupo placebo (diferença entre grupos 10,76%; razão de chances 1,58; IC95% 1,05 a 2,38; p nominal 0,0268); apresentavam um declínio do eGFR, em relação ao valor pré-exacerbação, inferior a 10% ou um eGFR normal (>90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 104/223 doentes (46,6%) no grupo belimumab, e 89/223 doentes (39,9%) no grupo placebo (diferença entre grupos: 6,73%; razão de chances 1,33; IC95% 0,90 a 1,96; p nominal 0,1539). Ou seja, a diferença observada na resposta completa entre grupos de tratamento, parece dever-se essencialmente a uma redução na proteinúria.

Estes dados podem ser observados na Tabela 12.

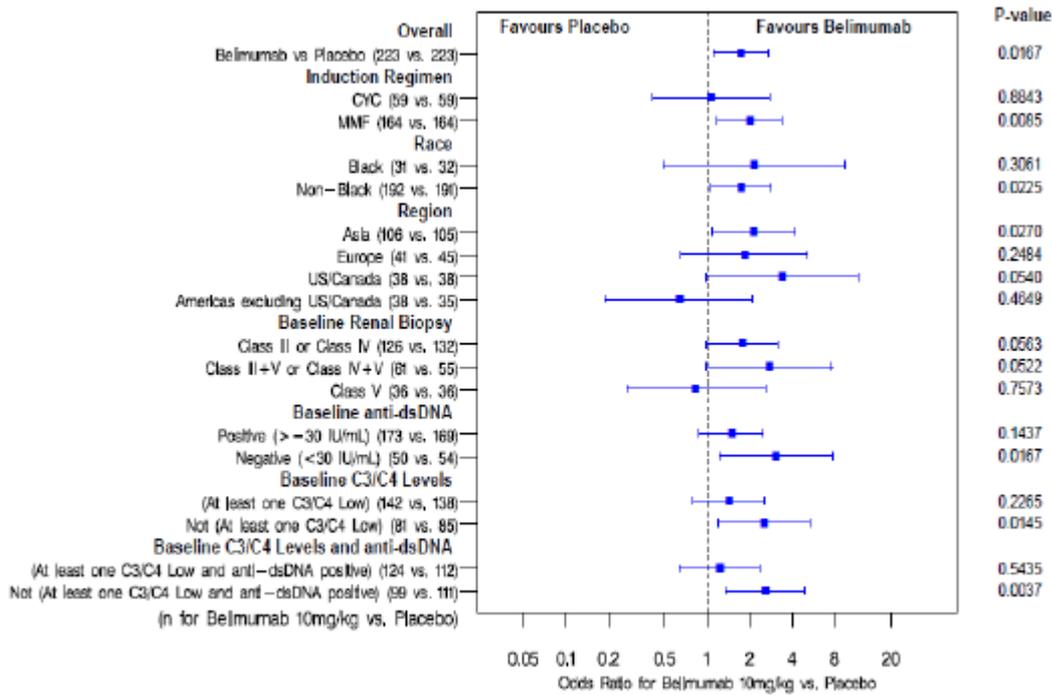
Tabela 12: Componentes da resposta completa na semana 104

Week 104 CRR Component		Placebo N=223	Belimumab 10 mg/kg N=223
Urine protein:creatinine ratio < 0.5	n	223	223
	Responders, n (%)	64 (28.7)	88 (39.5)
	SE % Responders	3.03	3.27
	Observed difference vs. placebo	-	10.76%
	CMH Adjusted <sup>a</sup> difference vs. Placebo	-	10.72%
	CMH Adjusted <sup>a</sup> (95% CI) vs. Placebo	-	(2.04, 19.40)
	Odds ratio (95% CI) <sup>b</sup> vs. placebo	-	1.58 (1.05, 2.38)
	p-value <sup>b</sup>	-	0.0268
eGFR no more than 10% below pre-flare value or within the normal range	n	223	223
	Responders, n (%)	89 (39.9)	104 (46.6)
	SE % Responders	3.28	3.34
	Observed difference vs. placebo	-	6.73%
	CMH Adjusted <sup>a</sup> difference vs. Placebo	-	6.68%
	CMH Adjusted <sup>a</sup> (95% CI) vs. Placebo	-	(-2.31, 15.67)
	Odds ratio (95% CI) <sup>b</sup> vs. placebo	-	1.33 (0.90, 1.96)
	p-value <sup>b</sup>	-	0.1539
Not a Treatment Failure	n	223	223
	Responders, n (%)	166 (74.4)	185 (83.0)
	SE % Responders	2.92	2.52
	Observed difference vs. placebo	-	8.52%
	CMH Adjusted <sup>a</sup> difference vs. Placebo	-	8.49%
	CMH Adjusted <sup>a</sup> (95% CI) vs. Placebo	-	(1.06, 15.93)
	Odds ratio (95% CI) <sup>b</sup> vs. placebo	-	1.65 (1.03, 2.63)
	p-value <sup>b</sup>	-	0.0364

Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento em subgrupos pré-especificados é apresentado na Figura 3. Em geral, o efeito foi consistente, favorecendo belimumab. As exceções foram as populações dos EUA / Canadá, e os doentes em classe V.

Figura 3: Taxa de resposta completa na semana 104 por subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

### Proporção de respondedores na semana 52

Doente respondedor, foi definido como o doente com uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,7; e um eGFR não mais de 20% abaixo do valor anterior à exacerbação da doença, ou superior ou igual a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Contudo, a relevância clínica desta medida é incerta. De salientar, os valores da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) antes da exacerbação da doença eram desconhecidos em 46,6% dos doentes (49,3% no grupo placebo; 43,9% no grupo belimumab).

Na população ITTm, na semana 52, 104/223 doentes (46,6%) no grupo belimumab, e 79/223 doentes (35,4%) no grupo placebo, tinham apresentado “uma resposta (diferença entre grupos: 11,21; razão de chances ,59; IC95% 1,06 a 2,38; p= 0,0245)

### **Tempo até um evento renal ou morte**

Evento renal foi definido como falência renal, duplicação da creatinina, aumento da proteinúria (avaliada por tira reagente; aumento da proteinúria de 24 horas para superior a 1,0 grama se o valor basal era 0,2 gramas; ou superior a 2 gramas se o valor basal era entre 0,2 g e 1,0 g; ou superior ao dobro do valor basal se o valor basal era superior a 1,0 grama), ou agravamento da função renal (diminuição no eGFR>20%) acompanhado por proteinúria, hematúria ou leucocitúria.

Observou-se um evento renal ou morte em 35/223 doentes (15,7%) no grupo belimumab, e em 63/223 doentes no grupo placebo (razão de riscos 0,51; IC95% 0,34 a 0,77; p= 0,0014).

### **Proporção de doentes com resposta renal ordinal na semana 104**

A resposta renal ordinal (ordinal renal response – ORR) observada na semana 104, que inclui resposta completa, parcial, ou ausência de resposta, foi a seguinte: resposta renal completa foi 30,0% no grupo belimumab e 19,7% no grupo placebo; a resposta renal parcial foi observada em 17,5% no grupo belimumab e em 17,0% no grupo placebo; uma não resposta foi observada em 52,5% no grupo belimumab e em 63,2% no grupo placebo (p= 0,0096).

### **Tempo até à primeira exacerbação grave**

À data de corte, tinha-se observado uma exacerbação grave em 42/223 doentes (18,8%) no grupo belimumab, e em 70/223 doentes (31,4%) no grupo placebo. A mediana do tempo até uma exacerbação grave foi de 204 dias no grupo belimumab, e de 263 dias no grupo placebo (razão de riscos 0,57; IC95% 0,39 a 0,84; p nominal 0,0042).

**Segurança**

Durante o período em dupla ocultação, observaram-se eventos adversos em 214/224 doentes (95,5%) no grupo belimumab, e em 211/224 doentes (94,2%) no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos graves em 58/224 doentes (25,9%) no grupo belimumab, e em 67/224 doentes (29,9%) no grupo placebo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 29/224 doentes (12,9%) no grupo belimumab, e em 29/224 doentes (12,9%) no grupo placebo. Morreram por eventos adversos 6/224 doentes (2,7%) no grupo belimumab, e 5/224 doentes (2,2%) no grupo placebo.

Em geral, os eventos adversos não foram mais frequentes no grupo belimumab.

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 13

**Tabela 13: Eventos adversos (I)**

Preferred Term <sup>a</sup>	CYC/AZA		MMF		Overall	
	Placebo N=59 n (%)	Belimumab 10 mg/kg N=60 n (%)	Placebo N=165 n (%)	Belimumab 10 mg/kg N=164 n (%)	Placebo N=224 n (%)	Belimumab 10 mg/kg N=224 n (%)
Any Event	54 (91.5)	56 (93.3)	157 (95.2)	158 (96.3)	211 (94.2)	214 (95.5)
Upper respiratory tract infection	12 (20.3)	14 (23.3)	58 (35.2)	58 (35.4)	70 (31.3)	72 (32.1)
Diarrhoea	12 (20.3)	13 (21.7)	33 (20.0)	29 (17.7)	45 (20.1)	42 (18.8)
Urinary tract infection	11 (18.6)	9 (15.0)	24 (14.5)	34 (20.7)	35 (15.6)	43 (19.2)
Headache	11 (18.6)	11 (18.3)	24 (14.5)	19 (11.6)	35 (15.6)	30 (13.4)
Nasopharyngitis	13 (22.0)	11 (18.3)	16 (9.7)	20 (12.2)	29 (12.9)	31 (13.8)
Arthralgia	11 (18.6)	6 (10.0)	22 (13.3)	17 (10.4)	33 (14.7)	23 (10.3)
Cough	4 (6.8)	10 (16.7)	15 (9.1)	18 (11.0)	19 (8.5)	28 (12.5)
Nausea	9 (15.3)	9 (15.0)	15 (9.1)	13 (7.9)	24 (10.7)	22 (9.8)
Gastroenteritis	1 (1.7)	9 (15.0)	24 (14.5)	8 (4.9)	25 (11.2)	17 (7.6)
Hypokalaemia	3 (5.1)	3 (5.0)	17 (10.3)	19 (11.6)	20 (8.9)	22 (9.8)
Herpes zoster	5 (8.5)	4 (6.7)	14 (8.5)	15 (9.1)	19 (8.5)	19 (8.5)
Rash	5 (8.5)	8 (13.3)	12 (7.3)	12 (7.3)	17 (7.6)	20 (8.9)
Anaemia	7 (11.9)	3 (5.0)	16 (9.7)	9 (5.5)	23 (10.3)	12 (5.4)
Leukopenia	6 (10.2)	6 (10.0)	13 (7.9)	10 (6.1)	19 (8.5)	16 (7.1)
Bronchitis	2 (3.4)	5 (8.3)	15 (9.1)	11 (6.7)	17 (7.6)	16 (7.1)
Vomiting	3 (5.1)	4 (6.7)	13 (7.9)	12 (7.3)	16 (7.1)	16 (7.1)
Back pain	4 (6.8)	3 (5.0)	12 (7.3)	12 (7.3)	16 (7.1)	15 (6.7)
Dizziness	6 (10.2)	4 (6.7)	12 (7.3)	9 (5.5)	18 (8.0)	13 (5.8)
Pyrexia	3 (5.1)	3 (5.0)	14 (8.5)	8 (4.9)	17 (7.6)	11 (4.9)
Hypertension	6 (10.2)	4 (6.7)	8 (4.8)	9 (5.5)	14 (6.3)	13 (5.8)
Muscle spasms	4 (6.8)	6 (10.0)	8 (4.8)	9 (5.5)	12 (5.4)	15 (6.7)
Fatigue	5 (8.5)	5 (8.3)	10 (6.1)	6 (3.7)	15 (6.7)	11 (4.9)
Oedema peripheral	6 (10.2)	3 (5.0)	6 (3.6)	10 (6.1)	12 (5.4)	13 (5.8)
Abdominal pain	3 (5.1)	2 (3.3)	10 (6.1)	9 (5.5)	13 (5.8)	11 (4.9)
Pneumonia	2 (3.4)	2 (3.3)	11 (6.7)	9 (5.5)	13 (5.8)	11 (4.9)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 13: Eventos adversos (II)

Preferred Term <sup>a</sup>	CYC/AZA		MMF		Overall	
	Placebo N=59 n (%)	Belimumab 10 mg/kg N=60 n (%)	Placebo N=165 n (%)	Belimumab 10 mg/kg N=164 n (%)	Placebo N=224 n (%)	Belimumab 10 mg/kg N=224 n (%)
Insomnia	4 (6.8)	4 (6.7)	9 (5.5)	6 (3.7)	13 (5.8)	10 (4.5)
Dyspepsia	2 (3.4)	2 (3.3)	12 (7.3)	6 (3.7)	14 (6.3)	8 (3.6)
Abdominal pain upper	0	4 (6.7)	6 (3.6)	10 (6.1)	6 (2.7)	14 (6.3)
Acne	1 (1.7)	2 (3.3)	7 (4.2)	10 (6.1)	8 (3.6)	12 (5.4)
Oedema	1 (1.7)	3 (5.0)	11 (6.7)	5 (3.0)	12 (5.4)	8 (3.6)
Pain in extremity	2 (3.4)	6 (10.0)	6 (3.6)	6 (3.7)	8 (3.6)	12 (5.4)
Systemic lupus erythematosus	6 (10.2)	0	6 (3.6)	2 (1.2)	12 (5.4)	2 (0.9)

Fonte: Extraído de referência 2

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de belimumab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em comparação com terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), não mostrou benefício adicional em relação a progressão para a falência renal, deterioração da função renal, remissão da doença (avaliada por função renal, proteinúria, sedimento urinário), recidiva da doença, hospitalização, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Ou seja, não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

### ***Progressão para a falência renal***

Não foram reportados dados de progressão para a falência renal.

Conseqüentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em comparação com terapêutica

imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em relação a em relação a falência renal.

### ***Deterioração da função renal***

O estudo BEL114054 – BLISS-LN não incluiu a deterioração da função renal como uma medida de resultado controlada para um erro de tipo I. Assim, a deterioração da função renal apenas pode ser analisada como um componente da resposta renal completa na semana 104. A resposta renal completa foi definida como uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,5; e um eGFR não mais de 10% abaixo do valor anterior à exacerbação da doença, ou superior ou igual a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Na população ITTm, na semana 104, 67/223 doentes (30,0%) no grupo belimumab, e 44/223 doentes (19,7%) no grupo placebo, tinham apresentado “uma resposta completa” (diferença entre grupos: 10,31; razão de chances 1,74; IC95% 1,11 a 2,74; p= 0,0167). Em relação aos componentes da resposta completa, apresentavam, na semana 104, uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,5 88/223 doentes (39,5%) no grupo belimumab, e 64/223 doentes (28,7%) no grupo placebo (diferença entre grupos 10,76%; razão de chances 1,58; IC95% 1,05 a 2,38; p nominal 0,0268); apresentavam um declínio do eGFR, em relação ao valor pré-exacerbação, inferior a 10% ou um eGFR normal (>90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 104/223 doentes (46,6%) no grupo belimumab, e 89/223 doentes (39,9%) no grupo placebo (diferença entre grupos: 6,73%; razão de chances 1,33; IC95% 0,90 a 1,96; p nominal 0,1539). Ou seja, a diferença observada na resposta completa entre grupos de tratamento, parece dever-se essencialmente a uma redução na proteinúria, pelo que não existe qualquer sugestão de que belimumab apresenta benefício adicional em relação à deterioração da função renal. De salientar, e da maior importância, os valores da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) antes da exacerbação da doença eram desconhecidos em 46,6% dos doentes (49,3% no grupo placebo; 43,9% no grupo belimumab), pelo que os resultados do efeito do tratamento na deterioração da função renal não têm qualquer validade.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em comparação com terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em relação a deterioração da função renal.

### ***Remissão da doença (avaliada por função renal, proteinúria, sedimento urinário)***

A remissão da doença foi avaliada pela resposta renal completa avaliada na semana 104. A resposta renal completa foi definida como uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,5; e um

eGFR não mais de 10% abaixo do valor anterior à exacerbação da doença, ou superior ou igual a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Na população ITTm, na semana 104, 67/223 doentes (30,0%) no grupo belimumab, e 44/223 doentes (19,7%) no grupo placebo, tinham apresentado “uma resposta completa” (diferença entre grupos: 10,31; razão de chances 1,74; IC95% 1,11 a 2,74; p= 0,0167). Contudo, como referido no parágrafo 7.5., a diferença observada na resposta completa entre grupos de tratamento, parece dever-se essencialmente a uma redução na proteinúria, que é uma medida sub-rogada de falência renal que nunca foi validada neste contexto.

De salientar, uma vez mais, os valores da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) antes da exacerbação da doença eram desconhecidos em 46,6% dos doentes (49,3% no grupo placebo; 43,9% no grupo belimumab), pelo que os resultados do efeito do tratamento na deterioração da função renal não têm qualquer validade.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em comparação com terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em relação a remissão da doença.

#### ***Recidiva da doença (avaliada por função renal, proteinúria, sedimento urinário)***

A recidiva da doença foi avaliada pelo tempo até à primeira exacerbação grave. À data de corte, tinha-se observado uma exacerbação grave em 42/223 doentes (18,8%) no grupo belimumab, e em 70/223 doentes (31,4%) no grupo placebo. A mediana do tempo até uma exacerbação grave foi de 204 dias no grupo belimumab, e de 263 dias no grupo placebo (razão de riscos 0,57; IC95% 0,39 a 0,84; p nominal 0,0042). Embora a diferença entre grupos de tratamento tivesse significado estatístico, trata-se de um valor de p nominal, não ajustado para multiplicidade, pelo que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento.

Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em comparação com terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em relação a recidiva da doença.

#### ***Hospitalização***

Não foram reportados dados de hospitalização.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em comparação com terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em relação a hospitalização.

### ***Qualidade de vida***

Não foram reportados dados de qualidade de vida.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em comparação com terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em relação a qualidade de vida.

### ***Eventos adversos***

Durante o período em dupla ocultação, observaram-se eventos adversos em 214/224 doentes (95,5%) no grupo belimumab, e em 211/224 doentes (94,2%) no grupo placebo.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em comparação com terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em relação a eventos adversos.

### ***Eventos adversos graves***

Durante o período em dupla ocultação, observaram-se eventos adversos graves em 58/224 doentes (25,9%) no grupo belimumab, e em 67/224 doentes (29,9%) no grupo placebo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em comparação com terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em relação a eventos adversos graves.

### ***Descontinuação do tratamento por eventos adversos***

Durante o período em dupla ocultação, descontinuaram tratamento por eventos adversos 29/224 doentes (12,9%) no grupo belimumab, e em 29/224 doentes (12,9%) no grupo placebo.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em comparação com terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em relação a descontinuação do tratamento por eventos adversos.

### ***Mortalidade relacionada com o tratamento***

Morreram por eventos adversos 6/224 doentes (2,7%) no grupo belimumab, e 5/224 doentes (2,2%) no grupo placebo.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em comparação com terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como moderada para as medidas de resultado relacionadas com a segurança, e como muito baixa para todas as outras medidas de resultado (Tabela 14).

A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

Tabela 14 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Progressão para a falência renal	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Deterioração da função renal	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	Sim	Não***	NA	Muito baixa	1
Remissão da doença (avaliada por função renal, proteinúria, sedimento urinário)	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	Sim	Não***	NA	Muito baixa	1
Recidiva da doença (avaliada por função renal, proteinúria, sedimento urinário)	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	Sim	Não***	NA	Muito baixa	1
Hospitalização	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Qualidade de vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	Moderada	1
Eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	Moderada	1
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	Moderada	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	Moderada	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

\* Os valores da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) antes da exacerbação da doença eram desconhecidos em 46,6% dos doentes (49,3% no grupo placebo; 43,9% no grupo belimumab); \*\* Resultado de análise de "elementos de uma medida composta", não ajustado para multiplicidade; \*\*\*Intervalo de confiança 95% inclui o valor nulo

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de belimumab “em associação com terapêuticas imunossupressoras de base, para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica ativa”, ou seja, o TAIM pretende que belimumab seja utilizado em primeira linha de tratamento.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de belimumab numa única população (doentes adultos com nefrite lúpica ativa, apesar de terapêutica imunossupressora com micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em que a intervenção era belimumab em adição a terapêutica imunossupressora, e o comparador terapêutica imunossupressora, isoladamente.

Para suportar o benefício na indicação de interesse, o TAIM submeteu um único estudo (estudo BLISS LN).

O estudo BEL114054 – BLISS-LN foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 107 centros, de 21 países, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 446 doentes com pelo menos 18 anos de idade, com nefrite lúpica proliferativa, classe III ou IV, com ou sem a presença de classe V, ativa, com teste de anticorpos antinucleares positivo (título  $\geq 1:80$ ), e/ou teste positivo anti-dsDNA ( $\geq 30$  UI/ml), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem belimumab, por via endovenosa, na dose de 10 mg/Kg mais terapêutica padrão (n=223), ou placebo mais terapêutica padrão (n=223), e avaliou a proporção de respondedores na semana 104. Doente respondedor, foi definido como os doentes com uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,7; e um eGFR não mais de 20% abaixo do valor anterior à exacerbação da doença, ou superior ou igual a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A terapêutica padrão incluía corticoides em alta dose mais ciclofosfamida como tratamento de indução, seguido de azatioprina como tratamento de manutenção; ou, corticoides de alta dose mais micofenolato de mofetil como tratamento de indução, seguido de micofenolato de mofetil como tratamento de manutenção. Os doentes alocados ao braço belimumab, receberam belimumab na dose de 10 mg/Kg, por via endovenosa, nos dias 1, 15, e 29 e, a partir daí, a cada 28 dias, até à semana 100.

O estudo BEL114054 – BLISS-LN incluiu doentes adultos (com 18 anos ou mais) com nefrite lúpica proliferativa, classe III ou IV, com ou sem a presença de classe V, ou com glomerulopatia membranosa (classe V) pura, ativa, com teste de anticorpos antinucleares positivo (título  $\geq 1:80$ ), e/ou teste positivo

anti-dsDNA ( $\geq 30$  UI/ml). Para serem incluídos, tinha de haver documentação de doença renal ativa que tinha iniciado terapêutica de indução com corticoides em alta dose mais ciclofosfamida, ou corticoides de alta dose mais micofenolato de mofetil, ao longo dos 60 dias prévios. A doença renal ativa foi definida pela presença de proteinúria (relação proteína: creatinina urinária  $\geq 1,0$ ); e um sedimento urinário ativo definido pela presença de mais de 5 eritrócitos por campo (grande ampliação); mais de 5 leucócitos por campo (grande ampliação); ou presença de cilindros celulares (de eritrócitos ou leucócitos). Podiam ainda ser incluídos doentes sem um sedimento urinário ativo, desde que cumprissem um dos seguintes critérios: uma biópsia renal documentando a existência de nefrite lúpica proliferativa, classe III ou IV, com ou sem a presença de classe V, ou com glomerulopatia membranosa (classe V) pura, ativa, realizada nos 3 meses anteriores; ou uma relação proteína: creatinina urinária  $\geq 3,5$ . Foram excluídos os doentes sem resposta à terapêutica de indução. Foram ainda excluídos os doentes com formas graves de lúpus ativo no sistema nervoso central, cancro da pele ou carcinoma *in situ* do colo uterino, infeções requerendo tratamento nos últimos 60 dias, que tivessem recebido vacinas vivas, que tivessem recebido plasmaferese, doentes com necessidade de diálise no último ano, e doentes com uma taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Destes critérios de inclusão/exclusão resultam duas conclusões relevantes: 1- A doença “ativa” refere-se à data da terapêutica de indução, e não à data de início do estudo, pelo que o TAIM vem propor a utilização de belimumab como terapêutica de primeira linha; 2- Dos critérios de exclusão resulta uma limitação à validade externa do estudo, pelo que o belimumab não deveria ser usado em “doentes que tivessem recebido plasmaferese, doentes com necessidade de diálise no último ano, e doentes com uma taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>”.

O TAIM selecionou como medida de resultado primária, a proporção de respondedores na semana 104. Doente respondedor, foi definido como o doente com uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,7; e um eGFR não mais de 20% abaixo do valor anterior à exacerbação da doença, ou superior ou igual a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Contudo, a relevância clínica desta medida é incerta. Por este motivo considerou-se a taxa de resposta completa uma medida de resultado mais relevante.

Os doentes incluídos no estudo BEL114054 – BLISS-LN tinham uma média de 33,4 anos, 88,1% eram do sexo feminino, 50,0% de raça asiática, e 33,2% de raça branca, sem diferenças entre grupos de tratamento. O elevado número de doentes de raça asiática, e a baixa proporção de doentes de raça caucasiana, representa uma ameaça à validade externa do estudo, no que diz respeito à sua aplicabilidade à população europeia.

Apresentavam nefropatia lúpica, classe III ou IV, com ou sem classe V, 88% dos doentes, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Apresentavam proteinúria  $\geq 3,0$  gramas, 41,0% dos doentes; apresentavam eGFR entre 30 e 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 14,6% dos doentes, e eGFR entre 60 e 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 24,2%; a maioria dos doentes (59,2%) apresentava função renal normal (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 59,2% dos doentes); sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Assim, a população incluída no estudo BEL114054 – BLISS-LN corresponde a uma população que na prática clínica em Portugal, é considerada elegível para imunossupressão com corticoides de alta dose, e tratamento com ciclofosfamida/azatioprina ou micofenolato de mofetil. No estudo BEL114054 – BLISS-LN, 26,5% tinham recebido ciclofosfamida/azatioprina, e 73,5% tinham recebido micofenolato de mofetil.

Em termos de eficácia comparativa, belimumab mais terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), em comparação com terapêutica imunossupressora (micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), não mostrou benefício adicional em relação a progressão para a falência renal, deterioração da função renal, remissão da doença (avaliada por função renal, proteinúria, sedimento urinário), recidiva da doença, hospitalização, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Ou seja, não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Na população ITTm, na semana 104, 67/223 doentes (30,0%) no grupo belimumab, e 44/223 doentes (19,7%) no grupo placebo, tinham apresentado “uma resposta completa” (diferença entre grupos: 10,31; razão de chances 1,74; IC95% 1,11 a 2,74; p= 0,0167). Em relação aos componentes da resposta completa, apresentavam, na semana 104, uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,5 88/223 doentes (39,5%) no grupo belimumab, e 64/223 doentes (28,7%) no grupo placebo (diferença entre grupos 10,76%; razão de chances 1,58; IC95% 1,05 a 2,38; p nominal 0,0268); apresentavam um declínio do eGFR, em relação ao valor pré-exacerbação, inferior a 10% ou um eGFR normal ( $>90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 104/223 doentes (46,6%) no grupo belimumab, e 89/223 doentes (39,9%) no grupo placebo (diferença entre grupos: 6,73%; razão de chances 1,33; IC95% 0,90 a 1,96; p nominal 0,1539). Ou seja, a diferença observada na resposta completa entre grupos de tratamento, parece dever-se essencialmente a uma redução na proteinúria, pelo que não existe qualquer sugestão de que belimumab apresenta benefício adicional em relação à deterioração da função renal. Uma vez que o objetivo principal do tratamento da nefrite lúpica é impedir a progressão para a falência renal, a

relevância clínica do efeito do belimumab na proteinúria é incerta: embora a proteinúria possa ser considerada uma medida sub-rogada de falência renal, esta medida de resultado nunca foi validada neste contexto.

De salientar, o estudo BEL114054 – BLISS-LN inclui dados em falta que colocam em causa a validade dos resultados. A resposta renal completa foi definida como uma relação proteína/creatinina na urina inferior ou igual a 0,5; e um eGFR não mais de 10% abaixo do valor anterior à exacerbação da doença, ou superior ou igual a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ou seja, a evolução é avaliada em relação aos valores anteriores à exacerbação da doença. Concorda-se com esta definição. Contudo, os valores da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) antes da exacerbação da doença eram desconhecidos em 46,6% dos doentes (49,3% no grupo placebo; 43,9% no grupo belimumab). Assim, o estudo BLISS-LN foi considerado não informativo para a tomada de decisão.

## Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de belimumab na indicação *“em associação com terapêuticas imunossupressoras de base, para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica ativa”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de belimumab em adição a terapêutica imunossupressora em comparação com terapêutica imunossupressora, isoladamente. Recomendou-se que belimumab não fosse financiado nesta indicação.

Esta recomendação foi baseada nos seguintes factos:

- Não foi possível comparar belimumab mais terapêutica imunossupressora, com terapêutica imunossupressora, isoladamente, por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar de forma adequada essa comparação.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de belimumab na indicação *“em associação com terapêuticas imunossupressoras de base, para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica ativa”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de belimumab mais terapêutica imunossupressora em comparação com terapêutica imunossupressora, isoladamente. Recomendou-se que belimumab não fosse financiado nesta indicação.

Esta recomendação foi baseada nos seguintes factos:

- Não foi possível comparar belimumab mais terapêutica imunossupressora, com terapêutica imunossupressora, isoladamente, por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar de forma adequada essa comparação.

## 10. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de Benlysta (Belimumab) na indicação *“em associação com terapêuticas imunossupressoras de base, para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica ativa”*.

Conclui-se que, uma vez que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do medicamento em avaliação face à terapêutica imunossupressora isoladamente, o pedido de financiamento submetido foi indeferido.

## 11. Referências bibliográficas

*Clinical Study Report*. BLISS-LN. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of belimumab plus standard of care versus placebo plus standard of care in adult subjects with active lupus nephritis. 27-MAR-2020

A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab plus Standard of Care versus Placebo plus Standard of Care in Adult Subjects with Active Lupus Nephritis. *Clinical Study Report*. GlaxoSmithKline.

Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de Benlysta (belimumab), em associação com terapêuticas imunossupressoras de base, para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica ativa. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência; Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e Evigrade, Health Care Research and Consulting.

Wang H. A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *Arch Rheumatol*. 2018;33(1):17-25. doi:10.5606/ArchRheumatol.2017.6127

Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DPM. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2963-2969. doi:10.1002/art.22079

Santos MJ, Capela S, Figueira R, et al. [Characterization of a Portuguese population with systemic lupus erythematosus]. *Acta Reumatol Port*. 2007;32(2):153-161. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17576395>.

Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, Amoura Z, Yu X, Mok CC, Santiago MB, Saxena A, Green Y, Ji B, Kleoudis C, Burriss SW, Barnett C, Roth DA. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi:10.1056/NEJMoa2001180. PMID: 32937045.

Santos-Araújo C, Pestana M. Tratamento da nefrite lúpica. *Acta Med Port*. 2008;21(1-3):259-272.

Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017;56(11):1945-1961. doi:10.1093/rheumatology/kex260