

# Belimumabe para o tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico – uma avaliação da tecnologia<sup>i</sup>

## Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus - an assessment of technology

Dennys Ricardo Malouf<sup>ii</sup>

Carlos Henrique Botelho<sup>iii</sup>

Mabel Fernandes Figueiró<sup>vi</sup>

Tereza Setsuko Toma<sup>v</sup>

### Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença inflamatória crônica, de causa desconhecida e característica autoimune. O desenvolvimento da doença tem sido relacionado à predisposição genética, fatores ambientais e hormonais, sendo que 90% dos pacientes são mulheres. Em 2012, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro do belimumabe, um anticorpo monoclonal indicado como adjuvante em pacientes adultos com lúpus e falta de resposta ao tratamento padrão (anti-inflamatórios não esteroides glicocorticoides, antimaláricos e imunossupressores). O objetivo deste estudo foi analisar se o belimumabe é eficaz e seguro no tratamento do lúpus em adultos. Duas revisões sistemáticas indicaram que o belimumabe no esquema 10 mg/kg com duração de 52 semanas de tratamento foi eficaz na redução de atividade da doença, sendo necessário tratar 9 pacientes para obter um paciente beneficiado. Não houve diferenças significantes nos eventos adversos entre os grupos de pacientes estudados.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico; Belimumabe; Benlysta.

### Abstract

Systemic lupus erythematosus is a chronic inflammatory disease of unknown cause and autoimmune feature. The development of the disease has been linked to genetic predisposition, environmental and hormonal factors, and 90% of patients are women. In 2012, ANVISA granted the registration of belimumab, a monoclonal antibody indicated as an adjunct in adult patients with lupus and lack of response to standard treatment (anti-inflammatory drugs glucocorticoids, antimalarials and immunosuppressants). The objective of this study was to analyze the efficacy and safety of belimumab in the treatment of lupus in adults. Two systematic reviews indicated that belimumab 10 mg/kg in the 52-week treatment regimen was effective in reducing disease activity, and it is necessary to treat nine patients for one patient benefited. There were no significant differences in adverse events between the groups of patients.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, belimumab, Benlysta.

<sup>i</sup> Trabalho final de alunos do Programa de Aprimoramento Profissional em Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde.

<sup>ii</sup> Dennys Ricardo Malouf (drmalouf@gmail.com) é psicólogo, especialista em Psicopatologia e Saúde Pública, ex-aprimorando do Instituto de Saúde – Participou de todas as etapas do parecer técnico-científico e elaborou a primeira versão deste artigo.

<sup>iii</sup> Carlos Henrique Botelho (botelho13@yahoo.com.br) é economista, ex-aprimorando do Instituto de Saúde – Participou de todas as etapas do parecer

técnico-científico.

<sup>vi</sup> Mabel Fernandes Figueiró (mfigueiro@hcor.com.br) é bibliotecária, coordenadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital do Coração – Realizou a busca de informações nas bases de dados em conjunto com os dois primeiros autores.

<sup>v</sup> Tereza Setsuko Toma (ttoma@isaude.sp.gov.br) é médica, diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP do Instituto de Saúde – foi supervisora do trabalho e fez a revisão final do artigo.

## Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, de causa desconhecida e de característica autoimune, que acomete vários órgãos. Caracteriza-se pela presença de diversos autoanticorpos, e evolui com manifestações clínicas polimórficas, períodos de exacerbação e remissão. As manifestações clínicas mais pronunciadas são erupções cutâneas, artrite e glomerulonefrite, mas podem ser observados quadros de anemia hemolítica e trombocitopenia. Também podem ocorrer manifestações neurológicas, como convulsões e psicose<sup>2</sup>.

A etiologia não está totalmente esclarecida, e o desenvolvimento da doença tem sido relacionado à predisposição genética e influência de fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos. Como cerca de 90% dos pacientes são mulheres, atribui-se aos hormônios femininos um papel importante no desenvolvimento da doença<sup>2,4</sup>.

O exame laboratorial corrobora o diagnóstico quando se observam alterações como: leucopenia, anemia, linfopenia, plaquetopenia e alterações do sedimento urinário. De importância para o diagnóstico de LES é a pesquisa de anticorpos ou fatores antinucleares por imunofluorescência indireta<sup>9</sup>.

O tratamento inicial inclui medidas gerais não medicamentosas como aconselhamento, apoio e orientação aos pacientes e seus familiares, estímulo à prática de exercícios físicos aeróbicos regulares, dieta apropriada, controle do tabagismo, proteção contra luz solar e outras formas de irradiação ultravioleta. O tratamento medicamentoso tem como base o uso de fármacos capazes de regular as alterações imunológicas e atuar nas consequências da inflamação causada pela doença<sup>4,7</sup>.

Com o intuito de monitorar a resposta dos doentes aos tratamentos medicamentosos, diversos índices foram desenvolvidos, entre eles SELE-

NA-SLEDAI, BILAG, PGA e SRI, discutidos a seguir.

*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*, modificado pelo *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus*, deu origem ao SELENA-SLEDAI, que é o índice de maior aplicação. Este índice de atividade é composto por 24 itens, dentre os quais se encontram descritos sinais, sintomas e testes laboratoriais. Conforme a relevância ou gravidade cada item recebe um valor (1 a 8), sendo que a somatória de todos os itens assinalados resulta em um escore final (quanto mais alto o escore, maior o grau de atividade da doença). A atividade da doença, segundo o resultado deste índice, é mensurada da seguinte forma: doença inativa (escore igual a zero); atividade leve (escore de 1 a 5); atividade moderada (escore de 6 a 10); atividade alta (escore de 11 a 19); atividade muito alta (escore de 20 ou mais)<sup>7</sup>.

*British Isles Assessment Group (BILAG)* avalia a atividade da doença em relação ao mês anterior em sistemas separados. É o único índice em que as pontuações de cada item são avaliadas não só quanto à presença ou ausência como também se houve melhora ou piora do quadro. Os nove sistemas (e não órgãos) considerados são: sistema constitucional, muco-cutâneo, nervoso central, musculoesquelético, cardiovascular-respiratório, abdominal, renal, oftálmico e hematológico. Cada sistema é avaliado conforme atividade da doença em A (grande), B (moderada), C (baixa), D (anteriormente presente, sem atividade atual) ou E (nunca ativo)<sup>6</sup>.

*Physician Global Assessment (PGA)* tem como objetivo avaliar a atividade da doença nas duas semanas anteriores à consulta. Esta escala apresenta a desvantagem de ser semiquantitativa e apresentar variabilidade entre os avaliadores. O PGA utiliza três parâmetros de referência para avaliar a atividade da doença: leve (1 ponto), moderada (2-2,5 pontos) e grave (3 pontos). Considera-se atividade significativa quando ocorre um aumento de pelo

menos 0,3 pontos em relação ao escore basal<sup>6</sup>.

*Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI) é um instrumento composto (combinando elementos do SELENA-SLEDAI, BILAG e PGA) e tem sido utilizado como medida de desfecho primário em ensaios clínicos. O SRI permite que os pacientes sejam dicotomizados em respondentes ou não respondentes, de acordo com critérios de avaliação predefinidos em cada um dos elementos componentes, tais como: redução  $\geq 4$  pontos da linha de base na pontuação SELENA-SLEDAI, nenhum novo BILAG A e não mais do que um novo BILAG B em comparação com a linha de base e ausência de piora no PGA ( $< 0,3$  pontos em relação à linha de base)<sup>6</sup>.

O tratamento padrão inicial recomendado pelo Ministério da Saúde constitui-se de antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e glicocorticoides, independentemente do órgão ou sistema afetado pela doença. Os glicocorticoides são os fármacos mais utilizados no tratamento de LES, e as doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso. A prednisona por via oral é o tratamento padrão, podendo-se realizar também a pulsoterapia, com metilprednisolona<sup>7</sup>.

Em 2010, a *Food and Drug Administration* (FDA) publicou um informe de avaliação tecnológica e concluiu que o perfil de segurança e eficácia favorável do belimumabe o tornava uma nova e importante opção terapêutica para o LES. O argumento favorável ao belimumabe, além de ser o primeiro tratamento para LES com eficácia demonstrada por ensaios clínicos controlados em pacientes com lúpus ativo, foi que seu uso poderia prevenir o tratamento com os regimes mais agressivos da abordagem atual<sup>12</sup>.

Belimumabe (nome comercial benlysta) foi registrado pela empresa GlaxoSmithKline na Anvisa em novembro/2012, com prazo de vencimento em novembro/2017<sup>vi</sup>. No Estado de São Paulo, o

belimumabe passou a ser disponibilizado a partir de 2011. Em outubro de 2014, havia 57 pacientes cadastrados como ativos, dos quais 51% correspondiam a solicitações de ação judicial, sendo que a SES-SP gastou R\$ 173.771,08 naquele mês com a dispensa de belimumabe<sup>vii</sup>.

Este parecer técnico-científico foi realizado para atender a uma demanda da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo<sup>viii</sup>.

## Método

As recomendações das Diretrizes para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde nortearam a realização do estudo<sup>8</sup>.

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

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

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

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

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

As buscas de informações foram realizadas nas bases de dados PubMed, LILACS, The Cochrane Library, EMBASE e Center for Review and Dissemi-

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

<sup>vii</sup> Informação enviada em 30/10/2014 via e-mail, por Ricardo Paranhos Pires Moreira, à época, coordenador da Comissão de Farmacologia da SES-SP.

<sup>viii</sup> Parecer completo pode ser acessado em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/ptc\\_belimumabe\\_final\\_comcapa.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/ptc_belimumabe_final_comcapa.pdf)

nation, utilizando a combinação dos termos MeSH systemic lupus erythematosus, Liebman-Sacks disease, belimumab, benlysta, lymphoStat-B. Para a busca na base LILACS foram utilizados os termos belimumabe, benlysta, lúpus eritematoso sistêmico, nos idiomas português, inglês e espanhol. A estratégia de busca limitou-se a revisões sistemáticas publicadas em português, inglês e espanhol. Não houve limitação quanto ao tempo, sendo incluídos estudos publicados até outubro de 2014.

As revisões sistemáticas selecionadas foram avaliadas com relação à qualidade e rigor metodológico por meio da escala AMSTAR<sup>10</sup>. A análise e extração de informações foram realizadas de forma independente pelos dois aprimorandos e discordâncias foram sanadas mediante discussão com a supervisora do estudo.

### Resultados e discussão

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

Ambas as revisões sistemáticas selecionadas (Borba et al., 2014 e Kandala et al., 2013)<sup>3,5</sup> foram consideradas de alta qualidade metodológica, obtendo escore 9/11 no instrumento AMSTAR.

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

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

A revisão sistemática com meta-análise de Borba et al.<sup>3</sup> analisou eficácia e segurança de terapias biológicas, entre as quais belimumabe, comparadas a placebo em pacientes adultos tratados com prednisona, antimaláricos e imunossupressores. Quatro ensaios foram incluídos na meta-análise para avaliar segurança, e apenas dois ensaios na meta-análise sobre eficácia de belimumabe.

Esta meta-análise mostrou resultados significantes para eficácia de belimumabe 1 mg/kg até 52 semanas, quanto ao escore SRI (RR=1,19; IC 95% 1,04-1,37; I<sup>2</sup>=0), redução > 4 pontos do escore SELENA-SLEDAI (RR=1,18; IC 95% 1,03-1,34; I<sup>2</sup>=0), normalização de C3 baixo (RR=1,58; IC 95% 1,06-2,36; I<sup>2</sup>=0), anti-dsDNA positivo para negativo (RR=2,35; IC 95% 1,40-3,94; I<sup>2</sup>=0), e nenhum novo BILAG 1A ou 2B (RR=1,10; IC 95% 1,03-1,18; I<sup>2</sup>=0). Os resultados foram significantes para belimumabe 1 mg/kg até 76 semanas apenas quanto a anti-dsDNA positivo para negativo (RR=2,86; IC 95% 1,47-5,57; I<sup>2</sup> não aplicável), e nenhum novo BILAG 1A ou 2B (RR=1,17; IC 95% 1,03-1,33; I<sup>2</sup> não aplicável).

Com relação ao esquema de belimumabe 10 mg/kg até 52 semanas, a meta-análise mostrou significância para SRI (RR=1,31; IC 95% 1,15-1,49; I<sup>2</sup>=0), redução > 4 pontos do escore SELENA-SLEDAI (RR=1,29; IC 95% 1,13-1,46; I<sup>2</sup>=0), normalização de C3 baixo (RR=2,24; IC 95% 1,55-3,23; I<sup>2</sup>=0), anti-dsDNA positivo para negativo (RR=2,71; IC 95%

1,72-4,29;  $I^2=0$ ), e nenhum novo BILAG 1A ou exacerbações 2B (RR=1,09; IC 95% 1,02-1,17;  $I^2=0$ ). Os resultados foram significantes para belimumabe 10 mg/kg até 76 semanas apenas quanto a normalização de C3 baixo (RR=2,76; IC 95% 1,62-4,72;  $I^2$  não aplicável), e anti-dsDNA positivo para negativo (RR=2,11; IC 95% 1,05-4,24;  $I^2$  não aplicável).

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à segurança entre os grupos belimumabe 1 mg/kg e 10 mg/kg e o grupo controle [respectivamente (RR 1,01; IC 95% 0,99-1,04;  $I^2=0$ ) e (RR 1,01; IC 95% 0,98-1,03;  $I^2=0$ )], assim como em relação a tolerabilidade [respectivamente (RR 0,81; IC 95% 0,59-1,11;  $I^2=0$ ) e (RR 0,91; IC 95% 0,67-1,22;  $I^2=0$ )].

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

Nas duas revisões sistemáticas analisadas, meta-análises foram realizadas a partir de apenas dois ensaios clínicos, conhecidos como BLISS-52 (esquema de tratamento até 52 semanas) e BLISS-76 (esquema de tratamento até 76 semanas), que utilizaram as dosagens de 1 e 10 mg/kg. Os resultados mostraram eficácia do belimumabe no esquema de 52 semanas em comparação ao

placebo, ambos associados a tratamento padrão, para os desfechos principal e secundários. O esquema de 76 semanas não apresentou o mesmo nível de eficácia. Ambas as dosagens mostraram-se eficazes, no entanto, observou-se gradiente dose-resposta, uma vez que o NNT (número necessário para tratar) foi de 12 pacientes para a dosagem de 1 mg/kg e 8 pacientes para a dosagem de 10 mg/kg.

Belimumabe foi licenciado para uso tanto nos Estados Unidos quanto na Europa. Desde 2011, o *National Institute for Health Care and Excellence* do Reino Unido (NICE) vem discutindo a pertinência de incorporar o belimumabe no sistema público de saúde, porém indicando a necessidade de mais estudos de avaliação econômica<sup>11</sup>.

### Recomendação

O cálculo do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>8</sup>, mostrou que para o desfecho principal – SRI – o nível de evidência é de alta qualidade, e o NNT é igual a 9 (IC 95% 6-16) para o tratamento com 10 mg/kg de belimumabe durante 52 semanas.

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

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

Há alguns ensaios clínicos em andamento que poderão acrescentar informações sobre eficácia e segurança para populações específicas como os negros e pessoas do nordeste da Ásia, cujos prazos previstos para encerramento são, respectiva-

mente, 2018 e 2015<sup>ix</sup>.

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

**Agradecimentos:** Bibliotecária do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (acesso à EMBASE); bibliotecárias da Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (acesso a artigos na íntegra), Tiago da Veiga Pereira, coordenador da Unidades de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz por fazer a revisão técnica do parecer.

**Fontes de financiamento:** O estudo foi realizado com recursos próprios do Instituto de Saúde.

**Conflito de interesses:** Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam ter influência na realização do parecer.

#### Referências

1. BMJ Best Practice. Lúpus eritematoso sistêmico. [acesso em 9 out 2014]. Disponível em: <http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/103.html>
2. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2008; 48(4):196-207. [acesso em 9 out 2014]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n4/v48n4a02.pdf>
3. Borba HHL, Wiens A, de Souza TT, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. *BioDrugs.* 2014; 28(2):211-228.
4. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistêmico. *Revista de Medicina e Investigación.* 2013; 1(1):8-16. [acesso em 9 out 2014]. Disponível em: <http://apps.elsevier.es/watermark/>

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

ctl\_servlet?\_f=10&pident\_articulo=90165398&pident\_usuario=0&pcontactid=&pident\_revista=353&ty=5&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=353v01n01a90165398pdf001.pdf

5. Kandala NB, Connock M, Grove A, Sutcliffe P, Mohiuddin S, Hartley L et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2013; 3(7):e002852. [acesso em 22 dez 2014]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3717447/pdf/bmjopen-2013-002852.pdf>
6. Luijten KM, Tekstra J, Bijlsma JWJ, Bijl M. The systemic lupus erythematosus responder index (SRI); a new SLE disease activity assessment. *Autoimmun Rev.* 2012; 11(5):326-329.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria 100, de 7 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Diário Oficial da União*, 8 fev. 2013. [acesso em 22 dez 2014]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100\\_07\\_02\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html)
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília (DF); 2011 [acesso em 15 abr 2014]. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/DiretrizesPTC.pdf>
9. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB et al. Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol.* 2002; 42(6):362-70. [acesso em 9 out 2014]. Disponível em: <http://www.cidmed.com.br/pdf/lupus.pdf>
10. Sharif MO, Sharif FNJ, Ali H, Ahmed F. Systematic reviews explained: AMSTAR – how to tell the good from the bad and the ugly. *OHDM.* 2013; 12(1):9-16. [acesso em 22 dez 2014]. Disponível em: <http://omicsonline.com/open-access/2247-2452/2247-2452-12-491.pdf?aid=12933>
11. Specchia ML, Waure C, Gualano MR, Doria A, Turchetti G, Pippo L et al. Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Biomed Research International.* 2014; 16:1-9. [acesso em 22 dez 2014] Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/704207/>
12. 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. [acesso em 9 out 2014] Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM233581.pdf>