Data: 13/04/2014

NTRR 70/2014

Medicamento	**X**
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Solicitante:

Dr. Rodrigo Dias de Castro

Comarca de Campestre

Número do processo: **0005767-55.2014.8.13.0110**

TEMA: Belimumabe (Benlysta®) para tratamento lúpus eritematoso sistêmico

Sumário

1. Resumo executivo 2
   1.1 Recomendação 3
2. Análise da solicitação 3
   2.1 Pergunta clínica estruturada. 3
   2.2 Contexto 3
   2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada 6
   2.4 Disponibilidade no sus 7
   2.5 Preço do medicamento: 7
3. Resultados da Revisão da literatura 7
4. Conclusão: 8

1. RESUMO EXECUTIVO

Solicitação

“Ao NATS,

Assunto: SOLICITAÇÃO DE PARECER - Medicamento BELIMUMAB 400mg

Autos nº 0005767-55.2014.8.13.0110

Comarca de Campestre

Ação Civil Pública

Autor: MINISTÉRIO PÚBLICO DE MINAS GERAIS

réus: ESTADO DE MINAS GERAIS E MUNICÍPIO DE CAMPESTRE

Trata-se de ação civil pública ajuizada no interesse de paciente diagnosticada com "lúpus eritematoso sistêmico".

Consta do relatório médico que houve falha na resposta a outras opções de tratamento, bem como que a paciente já fez uso de AINH, PREDNISONA 20 mg, HIDROXICLOROQUINA 40mg, METOTREXATE 25mg, SULFASSALAZINA 2g, LEFLUNOMIDE, CICLOSPORINA 100mg, "sem resposta terapêutica evidente".

Constam, ainda, as seguintes informações:

Peso: 69 kg

SLEDAI: 43 (ÍNDICE DE ATIVIDADE DE DOENÇA) CID-M32.8

Foi receitado o seguinte medicamento:

BELIMUMAB 400mg, 3 ampolas EV em esquema de pulsoterapia de 15 em 15 dias. Solicito parecer acerca da adequação e disponibilidade do medicamento, bem como acerca da existência de outros medicamentos disponíveis no SUS dotados de eficácia para o caso.

Att.,

RODRIGO DIAS DE CASTRO

Juiz de Direito

Comarca de Campestre.”

1.1 RECOMENDAÇÃO

Com base nos estudos disponíveis até o momento, não há embasamento suficiente para a recomendação do belimumabe para tratamento do Lupus Eritematoso Sistêmico. Dentre as alternativas disponíveis no protocolo do Ministério da Saúde, algumas ainda não foram utilizadas pelo paciente em questão.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente portador de lúpus eritematoso
Intervenção: Belimumabe (Benlysta®)
Comparação: entre os medicamentos disponíveis a ainda não utilizado está a azatioprina
Desfecho: Melhora dos sintomas.

2.2 CONTEXTO

Em primeiro lugar, seria interessante saber quais os órgãos acometidos pela doença. Pelo relatório e o tipo de medicamentos utilizados não parece haver comprometimento renal ou do sistema nervoso central, o que se traduziria em uma doença mais avançada. Por outro lado, tivemos dificuldades de entender o uso de leflunomida e sulfassalazina para o tratamento do Lúpus. Há, portanto, certa incongruência com respeito aos medicamentos já utilizados e faltam dados clínicos sobre o quadro atual da paciente. Nessa circunstância, passaremos a analise de um paciente portador de Lúpus Eritematoso Sistêmico com doença que não comprometeu rins e sistema nervoso e sem resposta aos medicamentos correntemente utilizados para essa doença, quais sejam anti-inflamatórios não esteroides (AINH), PREDNISONA, HIDROXICLOROQUINA, METOTREXATE e CICLOSPORINA.

Lúpus Eritematoso Sistêmico – LES

Trata-se de uma doença inflamatória crônica, de etiologia desconhecida, onde várias células e tecidos podem ser danificados. Caracteriza-se por períodos

clínicos de exacerbação e remissões e pela presença de autoanticorpos e complexos antígeno-anticorpo. Ocorre em todas as raças e em todas as partes do mundo, mas incide preferentemente em mulheres jovens, na fase reprodutiva, numa proporção de nove a dez mulheres para cada homem acometido. As manifestações clínicas da doença são polimórficas, podendo variar desde uma queixa referente a um único sistema ou ser multissistêmica, com gravidade e prejuízo da qualidade de vida do doente extremamente variável. Cerca de 60% dos pacientes relatam dores articulares e 20% tem queixa relacionada à pele. Manifestações gerais como fadiga, mialgias, depressão, mal estar, febre, náuseas, anorexia e perda de peso são também comuns e podem ser relatadas como incapacitantes.[a]

Na prática clínica, parâmetros objetivos são utilizados para avaliar a atividade lúpica, entre os parâmetros existentes, um índice muito utilizado é a escala *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (**SLEDAI**). Trata-se de um índice global quantitativo e objetivo incluindo 24 variáveis clínicas e laboratoriais presentes no dia ou nos últimos 10 dias precedentes da avaliação. A atividade da doença pode variar de zero a 105, sendo zero sem atividade, um a cinco, atividade leve, seis a dez atividade moderada, 11-19 alta atividade e acima de 20 muito alta atividade.

Tratamento

Existem vários protocolos de tratamento do LES. O protocolo do Ministério da Saúde, atualizado em 2013[b], que foi baseado no consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia de 2008.[c]

O tratamento inclui abordagens não medicamentosas e medicamentosas. Descreveremos a abordagem medicamentosa, tema dessa revisão.

---

[a] Cavicchia R, Borba Neto E, Guedes LKN, Vianna DL. Qualidade de vida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. J Health Sci Inst. 2013;31(3):88-92

[b] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. PORTARIA 100, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2013. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_lupus_eritematoso_sistemico.pdf

[c] Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Rev Bras Reumatol, 2008; 48(4):196-207.

O tratamento medicamentoso inclui antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e glicocorticoides de uso oral ou em pulsoterapia sistêmica.

LESÕES CUTÂNEAS DISSEMINADAS

Para os pacientes com lesões cutâneas disseminadas, recomenda-se o uso de glicocorticoide (GC) sistêmico em associação com imunossupressores.

A hidroxicloroquina (HCQ) deve ser o medicamento utilizado como primeira escolha para o lúpus discoide. Nos pacientes que apresentam manifestações cutâneas refratárias a GC e a antimaláricos (HCQ), pode-se associar metotrexato ou azatioprina. Vários estudos não controlados mostraram a eficácia de talidomida em pacientes com lesões cutâneas refratárias aos medicamentos anteriores sendo recomendada no Protocolo do Ministério da Saúde como segunda linha.

MANIFESTAÇÕES ARTICULARES

Artrite crônica com recidivas frequentes ocorre em cerca de 10% dos pacientes. O tratamento geralmente é feito com anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e antimaláricos ou glicocorticoides. Nos casos refratários, pode-se optar por metotrexato.

MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

O diagnóstico deve ser confirmado após a exclusão de infecções, efeitos adversos de medicamentos e alterações metabólicas. O tratamento dos pacientes com acometimento neuropsiquiátrico grave envolve o uso de terapia de controle específico para cada manifestação (por exemplo, anticonvulsivante para convulsões e antipsicóticos para psicose), corticoide sistêmico em doses imunossupressoras e ciclofosfamida.

MANIFESTAÇÕES RENAIS

O tratamento sistêmico envolve o uso de glicocorticoides e outros imunossupressores. A utilização de prednisona por via oral ou de pulsos de metilprednisolona endovenosa evidencia melhora ou estabilização da função renal. A pulsoterapia com metilprednisolona é recomendada para casos graves com disfunção renal aguda. Ciclofosfamida endovenosa, usada inicialmente

sob a forma de pulsos mensais e, posteriormente, bimestrais ou trimestrais ainda é o tratamento de primeira escolha. Pacientes com contraindicação ou refratários ao tratamento com ciclofosfamida ainda são um desafio para o tratamento. Nos pacientes com glomeronefrite membranosa pura, o tratamento é controverso. Entre os imunossupressores podem ser indicadas ciclofosfamida oral, ciclosporina e azatioprina.

MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

O tratamento de escolha para anemia hemolítica tem sido glicocorticoides em doses que dependem da gravidade da apresentação. Nos casos refratários ao glicocorticoide ou mesmo corticodependentes, podem-se usar imunossupressores, como azatioprina e ciclosporina. Quando for refratária ao uso de glicocorticoides ou corticodependente, pode-se usar danazol com bons resultados.

MANIFESTAÇÕES CARDIOPULMONARES

Pacientes com pericardite ou pleurite podem inicialmente ser tratados com AINES, desde que não apresentem acometimento renal. Nos casos mais graves ou que não respondem adequadamente aos AINES, podem ser utilizados glicocorticoides em dose moderada e imunossupressores poupadores de glicocorticoides, tais como a azatioprina.

2.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Nome químico do medicamento: belimumabe

Nome comercial: Benlysta ®

Fabricante: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

Registro na ANVISA 101070295 vencimento 11/2017

Sobre o medicamento [d]

[d] Bulário eletrônico. Consulta em 13/04/2014. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp

Belimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que inibe a atividade biológica dos estimuladores de linfócitos B (BLyS em inglês- *B-lymphocyte stimulator*). BLyS promovem a sobrevida e transformação de linfócitos B em células plasmáticas maduras produtoras de anticorpos.
É o primeiro biológico aprovado para tratamento de pacientes com LES. Não há estudos envolvendo crianças.

2.4 DISPONIBILIDADE NO SUS

Não

Existe diretriz de utilização no SUS?

Sim, existe diretriz para tratamento do LES – Portaria 100 de 7 de fevereiro de 2013.

2.5 PREÇO DO MEDICAMENTO[e]:

Benlysta® FA com 120mg – R$726,48,
Benlysta® FA com 400 mg – R$2421,60

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Há evidências nível A que o belimumabe é mais eficaz que **placebo** para o desfecho composto SIR[f], em seguimento de 52 semanas.[g] O benefício não se mantém na avaliação de 76 semanas.
Os estudos incluíram predominantemente pacientes com forma músculo-cutânea da doença, ou seja, mais leve. Há incertezas quanto à natureza do

[e] Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 18/03/2014, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/416b828043685165898ced74bfb02411/LISTA+CONFORMIDADE_2014-03-18.pdf?MOD=AJPERES

[f] SRI-*Systemic Lupus Responder índex* – define a resposta do paciente como uma melhora com aumento de 4 pontos ou mais do escore SELENA SLEDAI, sem piora significativa do índice BILAG ou do estado clínico do paciente na Avaliação Médica Global (PGA).

[g] Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lúpus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011;377:721-31

tratamento padrão utilizado para comparação e não se sabe quais os efeitos do belimumabe para outros tipos de manifestações do LES.[g]

A associação do belimumabe à terapia padrão não teve qualquer efeito sobre a qualidade de vida dos pacientes.[g]

Os benefícios alcançados com a instituição dessa terapia são marginais, sendo necessário tratar 10 pacientes para que um deles obtenha algum benefício com o medicamento.[g]

Nem o NICE (agência do Reino Unido)[h] nem a agência do Canadá[i] recomendam o uso do belimumabe para tratamento do LES, por incertezas quanto à sua real eficácia além do custo elevado.

4. CONCLUSÃO:

Com base nos estudos disponíveis até o momento, não há embasamento suficiente para a recomendação do belimumabe para tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Dentre as alternativas disponíveis no protocolo do Ministério da Saúde, algumas ainda não foram utilizadas pelo paciente em questão.

[h] National Institute for Health and Clinical Excellence NICE.Final appraisal determination :Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. 2012

[i] Canadian Agency for Drug and Technology in Health. The Canadian Drug Expert Committee. 2012