



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra. Glauciene Gonçalves da Silva

PROCESSO Nº.: 0707180006207

SECRETARIA: 1ª Vara Cível

COMARCA: Três Corações

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: F. G.

DATA NASCIMENTO/IDADE: 46 anos

PEDIDO DA AÇÃO - Medicamento: BELIMUMABE (BENLYSTA) 400mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): M 32.8

FINALIDADE / INDICAÇÃO: "(...) portadora de colagenose Lupus Eritematoso com exame FAN positivo valor alto. Quadro de boca e olhos secos, rigidez matinal importante, artrite evidente com sinovite em mais de três articulações, apresentando exames de auto anticorpos, Anti-RO, Anti-DNA, sistema complemento alterados, indicando atividade da doença, preenchendo os critérios clínicos do Colégio Americano de Reumatologia para diagnóstico de Lupus Eritematoso. Opção por uso BELIMUMAB 400mg, devido a falha na resposta a outras opções de tratamento. Paciente já fez uso inicialmente de medicamentos fornecidos pelo SES como AINH, Prednisona 20mg, Hidroxicloroquina 400mg, Metotrexate 25mg, Azitioprina 50mg, Ciclofosfamida 50mg, sem resposta terapêutica evidente. Foi prescrito Belimumab 400mg 2frascos a ser realizado em esquema de pulsoterapia EV. (...) Não havendo similares e substitutos para essa terapia relatada. Risco de vida se não realizar o tratamento de maneira adequada. SLEDAI: 25 (ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA). (...)”

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 33.911

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000793

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Informações fundamentadas e circunstanciadas da necessidade do fármaco Belimumab 400mg pleiteado pelo agravado, para



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

tratamento da moléstia que lhe acomete, qual seja, Lupus Eritetoso Sistêmico (LES), devendo ser informado, ainda, se é aprovado pela ANVISA, se há medicamentos fornecidos pelo SUS que podem substituí-lo, se os medicamentos fornecidos pelo SUS são eficazes ou ineficazes para o tratamento e porquê, se há fórmula genérica do referido medicamento que possa ser utilizado, e as causas e tratamentos utilizados para a moléstia.

III - CONSIDERAÇÕES:

Conforme relatório médico datado de 08/01/2016, trata-se de FG, 46 anos com o diagnóstico de colagenose Lupus Eritematoso (LES) com exame FAN positivo valor alto, SLEDAI: 25 (índice de atividade da doença). Quadro de boca e olhos secos, rigidez matinal importante, artrite evidente com sinovite em mais de três articulações, apresentando exames alterados de auto anticorpos, Anti-RO, Anti-DNA, sistema complemento, indicando atividade da doença e preenchendo os critérios clínicos do Colégio Americano de Reumatologia para diagnóstico de LES. Paciente já fez uso inicialmente de medicamentos fornecidos pelo SES como AINH, Prednisona, Hidroxicloroquina, Metotrexate, Azitioprina, Ciclofosfamida, sem resposta terapêutica evidente. Foi prescrito Belimumab 400mg 2frascos a ser realizado em esquema de pulsoterapia EV. Risco de vida se não realizar o tratamento de maneira adequada.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica multissistêmica autoimune progressiva, cuja etiopatogenia envolve múltiplos genes, fatores hormonais e ambientais, não totalmente esclarecidos. De etiologia pouco conhecida, mas com importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. É uma doença pleomórfica com ampla variabilidade fenotípica de apresentação, gravidade e curso clínico, marcado habitualmente com períodos de atividade e remissão. A severidade da doença varia de episódios leves a forma fulminante. O diagnóstico é suspeitado em pacientes que apresentam doença multissistêmica com anticorpo antinúcleo positivo (FAN). Sua confirmação baseia-se em



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

anamnese e exame físico completos, associada a revisão laboratorial envolvendo avaliação de autoanticorpos, que resulte na presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, propostos pelo American College of Rheumatology, a saber: rash malar ou discoide; fotossensibilidade; úlceras orais; artrite; serosite; doença neurológica, renal; alteração hematológica, imunológicas e FAN positivo.

No curso natural da doença, observam-se períodos de exacerbação e atividade que determinam dano cumulativo ao longo do tempo, se correlacionando diretamente com aumento de mortalidade. **A mortalidade do LES é 3 a 5 vezes maior do que a da população geral** estando relacionada a atividade inflamatória especialmente do rim e do sistema nervoso central; ao risco de infecções secundárias a imunossupressão e às complicações da doença, principalmente a cardiovascular. Além da atividade de doença, o uso contínuo de corticoide em doses acima de 7,5 mg/dia determina de maneira independente, maior dano acumulado e incremento da mortalidade.

A presença de fadiga, febre são comuns na atividade da doença, assim como mialgias, perda de peso e linfadenopatia reacional periférica. Muitas pacientes apresentam lesões cutâneas, com fotossensibilidade à radiação solar ou artificial. A lesão clássica em asa de borboleta é identificada em menos de 50% dos casos. Outras manifestações cutâneas são as paniculites, lupus discoide, eritema periungueal, lesão fingerprint, infartos de leito ungueal, alopecia. Úlceras orais e nasais, em geral indolores, tendem a ocorrerem na exacerbação. O fenômeno de Raynaud pode ser visto em 20% dos pacientes antecedendo outras alterações. Envolvimento articular com ou sem sinovite ocorre em 90% dos pacientes, podendo cursar com necrose asséptica de múltiplas articulações, principalmente da cabeça do fêmur, particularmente nos pacientes em uso de doses altas de glicocorticoides (GC), o que também determina perda de massa óssea e maior risco de osteoporose e fraturas. Manifestações oculares incluindo conjuntivite, fotofobia, cegueira monocular transitória ou permanente, visão borrada e degeneração do nervo ótico são descritas. O pericárdio é afetado na



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

maioria dos casos e a falência cardíaca resulta da miocardite e hipertensão. Vasculite mesentérica pode ser observada. O envolvimento pulmonar ou pleural ocorre em cerca de 50% dos pacientes, resultando, principalmente em pleurite e derrame pleural, e algumas vezes, em hipertensão pulmonar e pneumonite lúpica. Manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematúria e proteinúria persistentes os achados mais observados. Nefrite lúpica pode cursar com síndrome nefrítica ou nefrótica. Sintomas neuropsiquiátricos como psicose, depressão, mielite, neuropatias podem ocorrer.

O tratamento do LES envolve medidas não medicamentosas e medicamentosas. A terapia medicamentosa do LES, tanto de indução como de manutenção, varia de acordo com os órgãos ou sistemas cometidos, bem como com a gravidade e a fase atividade/remissão das manifestações da doença. Diante da possibilidade do comprometimento de vários sistemas, o tratamento é direcionado primeiramente para aquele órgão com maior gravidade na lesão. Os objetivos do tratamento do LES têm sido: propiciar controle das manifestações clínicas e laboratoriais, reduzindo a atividade de doença; prevenir as recidivas de atividade, o dano ao longo da evolução da doença; diminuir a dose cumulativa de corticoide e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Na busca desses objetivos, várias medidas não farmacológicas podem ser utilizadas como: prática de atividades físicas, mudança dos hábitos alimentares e suplementação de vitamina D; apoio psicológico; proteção contra a irradiação solar ou ultravioleta; cobertura vacinal de gripe e pneumonia; abandono do tabagismo; medidas de anticoncepção; prevenção e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares, assim como de tuberculose, aids, sífilis, hepatite antecedendo ao uso de imunossupressores.; suspensão de drogas nefrotóxicas; acompanhamento ginecológico, oftalmológico, odontológico.

O tratamento medicamentoso é realizado com os medicamentos da classe antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), **GCs** (betametasona, dexametasona, metilprednisolona e prednisona) e diversos tipos de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

imunossupresores ou imunomoduladores (ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate), **independentemente do órgão ou sistema afetado pela doença. Entretanto, mesmo utilizando fármacos adequados, muitos pacientes ainda se mantém ativos e com progressão para danos irreversíveis, o que determina maior mortalidade.** Todos os pacientes com LES tem indicação para uso de antimaláricos, exceto em situações de hipersensibilidade ou de complicações relacionadas a estes medicamentos, especialmente maculopatia. Os antimaláricos têm demonstrado eficácia em controlar manifestações leves de atividade de doença, diminuir exacerbações, melhorar sobrevida, limitar cronicidade e permitir redução da dose de GC. Os GC são os fármacos mais utilizados no tratamento de LES, e as doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso. São indicados para o controle de várias complicações da doença como as renais, pulmonares, cardíacas e hematológicas. Apresentam inúmeros efeitos colaterais e, por isso, devem ser utilizados na menor dose efetiva para o controle da atividade da doença devendo ser tão logo possível, reduzidos gradualmente até a suspensão. Para pacientes em uso de antimaláricos e que não conseguem atingir a dose de manutenção de prednisona até 7,5 mg/dia, há indicação de associação de outro medicamento para poupar GC. Azatioprina (AZA) e metotrexato (MTX) têm comprovada ação poupadora de GC. Os imunossupressores como a AZA, micofenolato de mofetila e ciclofosfamida estão indicados nos casos de resistência aos GC. **As demais situações, inclusive nas quais há intolerância a medicação padrão ou ausência de resposta a mesma, o tratamento medicamentoso usual deve ser adequado na dependência da extensão e da gravidade da doença, considerando os órgãos e sistemas acometidos.**

O Belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano cujo mecanismo de ação se dá pela ligação ao BLyS (*B Lymphocyte Stimulator*) solúvel, **impedindo sua ligação ao linfócito B, diminuindo sua maturação, diferenciação e sobrevida.** O medicamento, aprovada pelo FDA nos Estados



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Unidos, está indicado como terapia adjuvante em pacientes adultos com LES ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (anti-dsDNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão, incluindo anti-inflamatórios não esteroidais, GC, antimaláricos ou outros imunossuppressores. Na dose de 10mg / kg, o belimumabe foi associado a um número significativamente maior de benefícios em comparação ao placebo em pacientes com lúpus, com base em ensaios clínicos randomizados de alta qualidade bem elaborados que usaram resultados validados. **Evidências relacionadas a danos são inconclusivas e de baixa qualidade.** Apesar de sua liberação para o uso pelo FDA, sua indicação precisa na doença ainda não está bem definida bem como sua eficácia na doença severa não é conhecida.

O Belimumabe não está incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS). No SUS o PCDT do LES apresenta informações sobre como detectar, tratar e monitorar os pacientes, além de apresentar todos os tratamentos que estão disponíveis no sistema público de saúde que incluem medicamentos da classe antimaláricos, GCs e diversos tipos de imunossuppressores ou imunomoduladores. A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde solicitou à CONITEC a incorporação do belimumabe para o tratamento do LES em adultos que não responderem à terapia padrão prevista no PCDT do LES. Trata-se de um medicamento para aplicação subcutânea (injetado na pele), com registro aprovado na ANVISA para a indicação em questão. A CONITEC analisou estudos que compararam pacientes com LES ativo que utilizaram belimumabe + terapia padrão (imunossuppressores e corticóides) com os que utilizaram apenas a terapia padrão. **Observou-se uma melhor resposta da doença nos pacientes em uso da associação com o belimumabe após a avaliação de 1 ano de tratamento. Esse benefício foi considerado de pequeno a moderado,** a depender do nível de atividade da doença e de outros fatores. Em relação à ocorrência de **efeitos indesejáveis** com o uso do medicamento (segurança), **observou-se maior**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

ocorrência de efeitos em pacientes que utilizaram belimumabe associado à terapia padrão. No entanto, tanto para a avaliação do benefício quanto da segurança do medicamento, considerou-se que os estudos ainda são limitados, pois acompanharam pequeno número de pacientes, com diferentes graus da doença e por período curto de tempo. Em relação aos custos para sua inclusão no SUS, considerando os tratamentos já disponíveis no SUS, trata-se de uma terapia com alto custo para o sistema. Assim, a análise conduzida apontou baixa qualidade dos estudos que comparam seu benefício e segurança, frente aos tratamentos já disponibilizados pelo SUS, além do seu alto custo. A Agência Nacional de Saúde também avaliou a inclusão desta droga em seu roll de medicamentos sendo a mesma não incluída.

Conclusão: Considerando o caso de paciente de 46 anos com doença em atividade, sem resposta as medicações disponíveis disponibilizadas pela SES, foi prescrito Belimumabe endovenoso em pulsoterapia.

Por se tratar de **condição ainda sem cura**, os tratamentos disponíveis para o LES têm o objetivo de melhorar os sintomas e trazer qualidade de vida às pessoas com a doença. Sua abordagem se faz com terapia não medicamentosa e medicamentosa. Os medicamentos utilizados atuam reduzindo as inflamações causadas pelo LES são antimaláricos, imunossupressores e corticóides.

Na presença de **intolerância a medicação padrão** ou **ausência de resposta a mesma**, o tratamento medicamentoso usual deve ser **adequado na dependência da extensão e da gravidade da doença**, considerando os órgãos e sistemas acometidos.

Em relação ao **Belimumabe**, até o momento, os estudos existentes **não possibilitam afirmar que ele apresente perfil de eficácia clínica considerado significativamente maior na doença severa frente ao tratamento padrão do LES; nem permitem avaliar seu perfil de segurança**, uma vez que as



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

evidências relacionadas a danos são inconclusivas e de baixa qualidade. A maioria dos estudos apontaram baixa qualidade na comparação do seu benefício e segurança, frente aos tratamentos já disponibilizados pelo SUS, além do seu alto custo. Sua indicação precisa no LES ainda não está bem definida, bem como sua eficácia na doença severa não é conhecida. O Belimumabe não está incorporado no SUS.

Assim a prescrição desta medicação diante a ausência de resposta terapêutica as drogas disponíveis pelo SUS, caracterizaria terapia de exclusão, que requer observação minuciosa dos critérios de risco/benefício.

IV - REFERÊNCIAS:

- 1) Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol GCT, Albuquerque EMN, Monticielo OA, Costallat LTL, Latorre LC, Sauma MFLC, Bonfá ESDO, Ribeiro FM. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Rev Bras Reumatol. 2015;55:1-2. Disponível em: www.scielo.br/pdf/rbr/v55n1/048-2-5004-rbr-55-01-0001.pdf.
- 2) Singh JA, Shah N. Belimumab for Systemic Lupus Erythematosus: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. **Arthritis Rheumatol**. 2015; 67 (supl 10). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/belimumab-for-systemic-lupuserythematosus-a-cochrane-systematic-review-and-metaanalysis/>.
- 3) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 344 Belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico. Julho/2018. 32p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Belimumabe_Lupus_eritematoso_sistêmico_344_2017.pdf.
- 4) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Lúpus Eritromatoso Sistêmico. Março/2018. 49p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

[images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_LupusEritromatosoSistemic
o_CP15_2018.pdf](#).

5) Gerência de Assistência à Saúde. Gerência Geral de Regulação Assistencial. Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos Relatório da Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – 2018 para submissão à Consulta Pública. Junho/2017. 160p. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/Relatorio_CP_final_26.06.2017.pdf.

6) Singh JA, Noorbaloochi S, Tucker MD. Belimumab for systemic lupus erythematosus (Protocol). **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2013; 7: Art. No: CD010668. Disponível em: [DOI:10.1002/14651858.CD010668](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010668).

7) Papadaxis MA & Mcphee SJ. Currents Medical Diagnosis & Treatment 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

V – DATA:

19/10/2018

NATJUS – TJMG.